



TITLE:

高カロリー輸液施工時の脂肪の至  
適配合比率に関する研究(  
Dissertation\_全文)

AUTHOR(S):

阿部, 俊一

---

CITATION:

阿部, 俊一. 高カロリー輸液施工時の脂肪の至適配合比率に関する研究.  
京都大学, 1998, 博士(農学)

ISSUE DATE:

1998-07-23

URL:

<https://doi.org/10.11501/3142202>

RIGHT:

# 高カロリー輸液施行時の脂肪の 至適配合比率に関する研究

阿部 俊一

# 目 次

序論	1
本論	
第 1 章 高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率に関する検討	3
第 1 節 手術侵襲負荷糖尿病モデルラットにおける検討	3
(1) 試験方法	3
(2) 試験結果	5
(3) 考察	9
(4) 小活	11
第 2 節 手術侵襲負荷老齢ラットにおける検討	12
(1) T P N 試験	12
1) 試験方法	12
2) 試験結果	14
3) 考察	18
(2) 脂肪乳剤負荷試験	19
1) 試験方法	19
2) 試験結果	20
3) 考察	22
(3) 小活	23
第 3 節 70%肝切除ラットにおける検討	24
(1) 試験方法	24
(2) 試験結果	25
(3) 考察	29
(4) 小活	31
第 4 節 80%小腸切除イヌにおける検討	33
(1) 試験方法	33
(2) 試験結果	35
(3) 考察	40
(4) 小活	41
第 5 節 まとめ	43
第 2 章 新規脂肪配合高カロリー輸液の総合的栄養効果	44
第 1 節 イヌにおける 28 日間中心静脈内持続投与試験	44
(1) 試験方法	44
(2) 試験結果	47

（３）考察	56
（４）小活	58
総括	60
謝辞	62
引用文献	63

## 序 論

経中心静脈栄養法としての高カロリー輸液療法（TPN：Total Parenteral Nutrition）は、1967 年の Dudrick らによる上大静脈に留置したカテーテルから高濃度のブドウ糖と蛋白水解物及び電解質・ビタミンを子犬に投与し、72 日間～255 日間にわたり生存・成長させたという基礎研究<sup>1)</sup>より始まった。現在では、臨床的に多くの診療科、様々な病態で幅広く用いられており、日常的な栄養治療法の一つとして定着している。

一方、1961 年に Schuberth と Wretling<sup>2)</sup>により開発された静注用脂肪乳剤は、現在臨床的に広く使用されており、重要な経静脈用栄養基質の一つとなっている。特に、脂肪は熱量源としての効果だけではなく、蛋白節約効果、必須脂肪酸補給効果や肝脂肪蓄積防止効果等があることより、高カロリー輸液療法においても糖やアミノ酸に併用する必要性が広く認識され、これまで脂肪乳剤の単剤として医療現場に供給されてきた。

しかし、脂肪も配合して一剤化された高カロリー輸液製剤は未だ市販されていないことより、種々の輸液製剤（糖と電解質を配合した高カロリー輸液基本液、アミノ酸製剤、脂肪乳剤等）を用時混合調製する場合、配合変化への十分な注意が必要な事、煩雑な無菌調製操作が必要な事、及び連結管、両頭針、注射筒、注射針等の医療材料が少なからず必要な事など種々の問題を抱えている。そこで、種々の製剤学的検討や容器・包装の工夫を重ねた結果、基本的にはポリエチレン製の 2 室容器を用いる事により各種成分の保存安定性を確保するとともに、2 室間の隔壁部を圧迫開通させるという簡便かつ無菌的な操作により混合調製が可能な高カロリー輸液製剤を開発した。この新規製剤の開発により、高カロリー輸液療法はより簡便に行われ、特に在宅経静脈栄養患者への脂肪補給も容易かつ安全となり、患者の Q O L への寄与が期待できるとともに、介護者などの混合調製作業上の負担が軽減できるものと期待される。

本研究はこの脂肪も配合した新規の高カロリー輸液製剤を開発するにあたり、製剤への脂肪配合比率を決定するために、臨床上の代表的な病態として(1)糖尿病罹患状態で、かつ侵襲に対する内分泌反応で「術後糖尿病状態 (Surgical diabetes)」にある手術侵襲後早期、(2)種々の生理的機能やエネルギー代謝の変化がみられる高齢でかつ手術侵襲後の状態、(3)肝機能低下を呈している肝切除術後状態及び(4)重篤な消化管疾患手術例としての小腸大量切除術後状態を選択し、これらの病態モデル動物を用いて、脂肪の蛋白節約効果、脂肪肝発現防止効果、必須脂肪酸補給効果等を指標として、高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率について検討したものである。

また、その結果確定した脂肪配合比率 20%の新規高カロリー輸液をイヌに

28 日間経中心静脈内持続投与し、毒性学的及び栄養学的な点より総合的評価を行った。

## 第1章 高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率に関する検討

### 第1節 手術侵襲負荷糖尿病モデルラットにおける検討

#### (1) 試験方法

##### 1) 使用動物

8週齢のWistar系雄性ラットに膵臓のインスリン分泌細胞である $\beta$ 細胞を選択的に破壊するStreptozotocin<sup>3)</sup>の0.05 Mクエン酸緩衝液溶液60mg/4 ml/kgを腹腔内投与した。投与後4週間以上経過後の絶食時血糖値が200mg/dl以上のラットを糖尿病発症ラット(DMラット)とし試験に用いた。なお、使用動物の輸液投与前日の摂食時血糖値は600～650mg/dlであった。また、絶食時の平均血糖値は300～360mg/dlであり、臨床的にはほぼ重症糖尿病に相当する<sup>4)</sup>。

##### 2) 手術侵襲モデルの作成

輸液投与前日より絶食(摂水は自由)させた糖尿病ラットをハローセン麻酔下で、シリコンチューブを右頸静脈に挿入し、その先端部を上大静脈内に留置し、他端を背部から出す処置<sup>5)</sup>を行い輸液投与ルートとした。続いて麻酔下で正中切開により開腹し、ピンセットで胃腸管を正確に2分間一定の間隔で摘むことにより物理的侵襲を加えて、腸管の空気曝露を15分間行い、手術侵襲モデルとした。なお、このモデルは通常の開腹手術を想定したモデル<sup>6)</sup>であり、臨床的には胃全摘などに相当する中等度の手術侵襲<sup>7)</sup>と言われている。また、糖尿病ラットは各投与群9～10匹使用した。

##### 3) 使用輸液

本試験に使用した高カロリー輸液製剤(開始液処方)の基本組成をTable 1に示した。なお、今回の糖尿病モデルラットにおける試験での脂肪配合比率は0%、20%ないし40%(何れも投与熱量に対する熱量比率)であり、何れもアミノ酸の組成・配合量は同一とし、脂肪配合量とブドウ糖配合量の比率を変えて設定した。

##### 4) 輸液投与法

輸液投与は麻酔からの覚醒後開始した。すなわち、ラットを個別代謝ケージ内に収容して輸液ポンプを用いてシリコンチューブを介して非拘束下で、耐糖能が非常に低下しておりブドウ糖投与を制限する必要があると推定される手術侵襲後早期の24時間持続投与した。なお、投与液量・投与熱量は、高カロリー輸液のラットにおける静脈栄養試験ではほぼ200～250ml/kg/dayが安全かつ確実に施行できる点で妥当であるとの報告<sup>8)</sup>を参考にして、投与熱量は投与時期を勘案して、通常の正常ラットの維持量



とされている 250kcal/kg/day<sup>9)</sup> の半分量に近似した 150kcal/193ml/kg/day とした。

Table 1 Composition of infusion solutions

	Fat0%	Fat20%	Fat40%
Volume(ml)	193	193	193
Total calory(kcal)	150	150	150
NPC(kcal)	124	124	124
NPC/N	126	126	126
Amino acid(g)	6.4	6.4	6.4
Glucose(g)	31.1	23.6	16.1
Fat(g)	0.0	3.3	6.7

Each infusion solution includes electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P, Zn<sup>2+</sup>)

## 5) 検査項目

体重は輸液投与前と投与終了後の計2回測定した。

また、輸液投与終了後採血し、直ちに血清分離を行い、トリグリセライド (GPO・p-クロロフェノール法)、遊離脂肪酸 (ACS-ACOD 法)、リン脂質 (コリンキナーゼ・DAOS 法)、総コレステロール (COD・p-クロロフェノール法)、総ケトン体 (Williamson 酵素法)、グルコース (グルコースキナーゼ法)、I R I (EIA 法)、総蛋白 (ビュレット法)、アルブミン (BCG 法)、G O T (POP・TOOS 法)、G P T (POP・TOOS 法)、B U N (ウレアゼ・イントフェノール法) の各項目の検査に供した。さらに、肝臓、脾臓、腓腹筋及び精巣上体脂肪の湿重量を測定し、肝臓については摘出した肝臓組織を用いて抽出処理後、トリグリセライド、リン脂質及び総コレステロールの含量を測定した。また、グリコーゲン量も測定した。

加えて、投与開始から投与終了までの尿を採取し尿量を測定するとともに、グルコース及び総窒素排泄量 (減圧化学発光法) を測定し、投与窒素量と排泄量より窒素出納を算出した。

## 6) 統計処理法

測定値は平均±標準偏差で表し、各投与群間の差の検定は一元配置分散分析 (ANOVA) を行い、有意な場合は Tukey-Kramer の方法にて多重検定を行った。なお、危険率 5%未満を有意とした。

## (2) 試験結果

### 1) 体重の推移及び器官・組織重量

体重の結果は Fig. 1 に示した。

輸液を投与した 24 時間の体重変化量は脂肪 0%群、脂肪 20%群及び脂肪 40%群それぞれ、-28g、-10g 及び -10g であり、脂肪配合により体重減少の抑制が認められた。脂肪 20%群及び脂肪 40%群では脂肪を配合しなかった場合 (脂肪 0%群) に比べて、有意な改善が認められた。また、器官・組織の相対重量 (体重 100g 当たりの重量換算) については、脂肪 20%群で脂肪 0%群に対して脾臓の有意な重量増加がみられたが、その他の肝臓、腓腹筋及び精巣上体脂肪では投与群間に特に大きな差は認められなかった。

### 2) 血清生化学的検査

血清脂質関連項目の血清リン脂質及び総コレステロールの結果は、Fig. 2 及び 3 に示した。リン脂質及び総コレステロールにおいては、脂肪の配合比率に比例して増加がみられ、特に脂肪 40%群では脂肪 0%群に対して有意な高値であった。トリグリセライドにおいては輸液投与群間で有意差はみられなかったものの、脂肪 0%群及び脂肪 20%群で低値であった。なお、遊離脂肪酸は各投与群間で差異は認められなかった。グルコースはいずれもブドウ糖を配合した各輸液投与により上昇したが、脂肪 20%群で有意ではないもののやや低値であり、I R I も低値であった。さらに、総蛋白では脂肪 20%群で脂肪 0%群に対して有意に低値であり、アルブミンでは同じく脂肪 0%群に対して脂肪 20%群及び脂肪 40%群において低アルブミン傾向にあった。また、脂肪 20%群では他の投与群と比較して、G O T、G P T、B U N が有意ではないものの低値であった。

### 3) 肝臓生化学的検査

各投与群間に差は認められなかった。

### 4) 尿検査

窒素出納の結果は Fig. 4 に示した。尿量は脂肪配合比率に比例して有意に低下する傾向がみられた。尿グルコースでは脂肪 40%群で脂肪 0%群と比較して少なかったが、投与量に対する尿中排泄率では脂肪 40%群の値が高く、脂肪 20%群の値が低かった。

窒素出納に関しては、脂肪 0%群、脂肪 20%群、脂肪 40%群でそれぞれ平均で -1090mg/kg、-791mg/kg、-931mg/kg であり、脂肪 20%群が脂肪 0%群と比較して有意な改善が認められた。

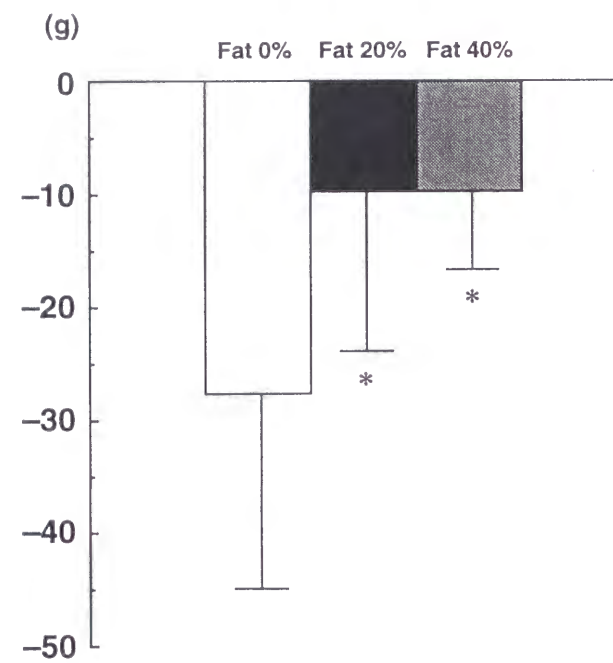


Fig. 1 Change of body weight during 24hr TPN in DM rats  
Data represents the mean $\pm$ S.D.. Fat 0% group(n=9), Fat 20% group(n=9), Fat 40% group(n=10)  
\*; Significantly different from Fat 0% group at  $P<0.05$

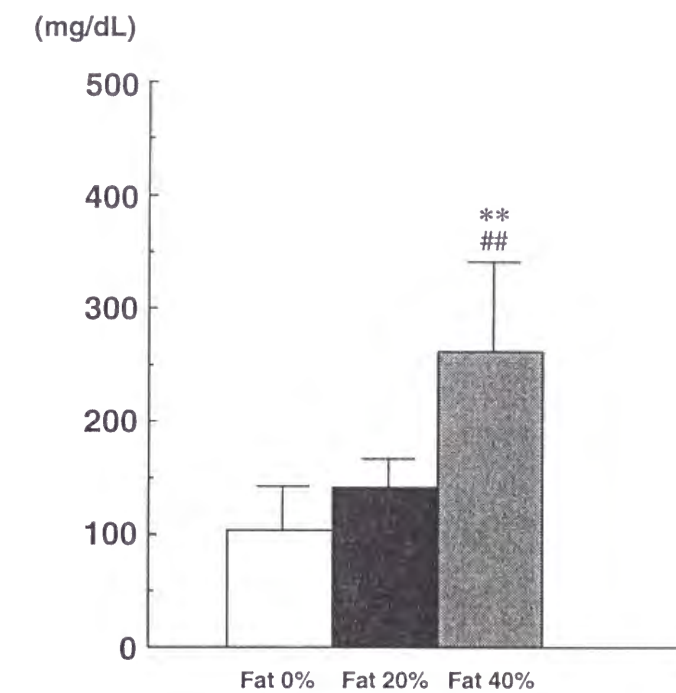


Fig.2 Serum phospholipid after 24hr TPN in DM rats  
Data represents the mean $\pm$ S.D.. Fat 0% group(n=9), Fat 20% group(n=9), Fat 40% group(n=10)  
\*\*; Significantly different from Fat 0% group at  $P<0.01$   
##; Significantly different from Fat 20% group at  $P<0.01$

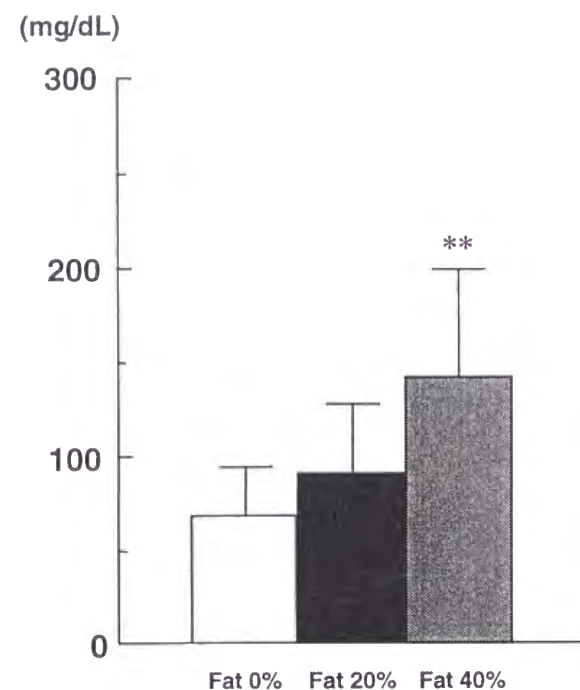


Fig.3 Serum total cholesterol after 24hr TPN in DM rats  
Data represents the mean±S.D.. Fat 0% group(n=9), Fat 20% group(n=9), Fat 40% group(n=10)  
\*\*; Significantly different from Fat 0% group at  $P<0.01$

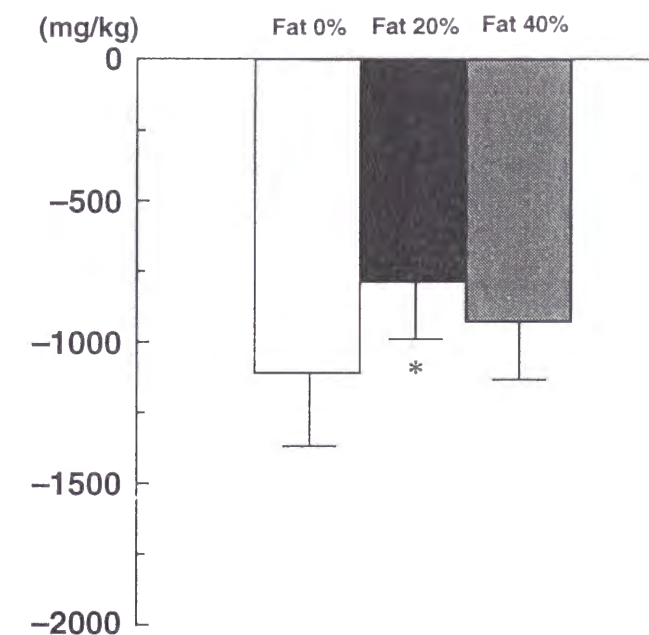


Fig.4 Nitrogen balance after 24hr TPN in DM rats  
Data represents the mean±S.D.. Fat 0% group(n=9), Fat 20% group(n=9), Fat 40% group(n=10)  
\*; Significantly different from Fat 0% group at  $P<0.05$

### (3) 考察

今回設定した投与熱量 (150kcal/kg/day) が、ほぼ同週齢のラットで体重をほぼ維持できると言われる必要熱量: 250kcal/kg/day<sup>9)</sup> より少なかったために、いずれの輸液投与群でも体重の増加はみられなかったが、脂肪配合輸液投与群では脂肪無配合輸液投与群 (脂肪 0% 群) に比較して体重減少を有意に抑制した。これに関しては脂肪 0% 群では糖尿病状態へのブドウ糖の大量負荷により浸透圧利尿 (尿量増加) が起こり、体重減少が強く惹起されたものと思われる。

血清生化学的検査では、対照の糖尿病ラットにおける血清トリグリセラ



イドは摂食下で約 220mg/dl であり、無処置正常ラットの約 140mg/dl と比較してやや高いが、これはインスリン不足に基づくリポ蛋白リパーゼ活性の低下により、トリグリセライドが代謝されにくいため<sup>10)</sup>と考えられている。このような状態の糖尿病ラットに高カロリー輸液を投与すると特に脂肪 20%群においてむしろ血清トリグリセライドの低下が認められた。また遊離脂肪酸もほとんど変動がみられなかったことから、投与された脂肪は十分に代謝されているものと思われる。

一方、肝臓トリグリセライドにおいても輸液投与群間で有意差はなく、また無処置正常ラット（平均値で約 17mg/g）ともほぼ同様な値を示すことから、投与された脂肪が肝臓に蓄積されたことも考えにくい。

さらに、脂肪乳剤の過剰投与の一つの指標<sup>11)</sup>と言われている、血清のリン脂質及び総コレステロールについて、脂肪 40%群で比較対照の無処置正常ラットと比較して高値を示したが（総コレステロール：脂肪 40%群；約 140mg/dl、無処置正常ラット；約 60mg/dl、リン脂質：脂肪 40%群；約 250mg/dl、無処置正常ラット；約 130mg/dl）、脂肪 20%群では特に高値ではなかった。なお、このリン脂質と総コレステロールの上昇は生体組織からの転送であり、必ずしも生体にとって不利とばかりは言えないものである<sup>12)</sup>。この現象の原因は、脂肪乳剤が主構成成分である中性脂肪に加え、乳化剤としてリン脂質（卵黄レシチン）を含むことに由来する。すなわち、投与された人工脂肪粒子は血中のリポ蛋白（HDL）から数種のアポリポ蛋白を受け取った後、このアポリポ蛋白がリポ蛋白リパーゼを調節して中性脂肪の加水分解を円滑に進行させる<sup>13)</sup>。しかし、脂肪の水解後のレムナントには様々な生体内組織のコレステロールが血中リポ蛋白を介して転送され、これが血中の過剰なリン脂質とあいまってリポ蛋白 X を形成すると考えられ<sup>12)</sup>、これが血中に滞留するために高コレステロールまたは高リン脂質血症になると考えられる。また、総蛋白やアルブミンについては、特に脂肪 20%群で他の輸液投与群と比して低値を示したが、むしろ脂肪 0%群で脱水状態になったことと関連あるものと思われる。

なお、術後の蛋白異化期から同化期への移行、栄養治療効果を知る指標として臨床に広く用いられている<sup>14)</sup>窒素出納に関しては、脂肪 20%群において他の輸液投与群と比較して有意な改善が認められた。投与されたブドウ糖が多く尿中へ排泄されるのに対して、脂肪が生体利用された結果と推測される。

#### （４）小活

ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットを用いて、侵襲に対する内分泌反応で「術後糖尿病様状態（Surgical diabetes）」にあり、耐糖能が非常に低下しておりブドウ糖投与を制限する必要があると推定される手術侵襲後早期（術後 24 時間以内）にブドウ糖、アミノ酸、脂肪を配合した高カロリー輸液を持続投与し、脂肪の至適配合比率について検討した。

その結果、

1. 脂肪配合輸液投与により体重減少抑制が認められた。脂肪 20%群及び脂肪 40%群では、ブドウ糖の大量投与による浸透圧利尿が惹起された脂肪 0%群に比べて有意な減少抑制が認められた。
2. 血清トリグリセライド及び遊離脂肪酸の結果より、投与された脂肪は十分代謝利用されたことが示唆された。また、肝臓への脂肪蓄積もみられなかった。なお、脂肪乳剤の投与量の簡便な指標となり得る血清リン脂質及び総コレステロールの上昇から、脂肪 40%配合比率ではやや過剰投与が示唆された。
3. 蛋白節約効果の指標である窒素出納では、脂肪 20%群では脂肪 0%群と比較して有意な改善が認められた。

以上より、耐糖能がかなり低下している糖尿病状態でかつ手術侵襲後早期においては、脂肪の配合比率は 20%前後が至適であることが示唆された。

第2節 手術侵襲負荷老齢ラットにおける検討

(1) TPN試験

1) 試験方法

a) 使用動物

約10箇月齢のWistar系雄性ラットを購入し、固形飼料及び水道水を自由摂取させて約11箇月間予備飼育し、約21箇月齢になった時点で老齢ラットとして使用した。

なお、約21箇月齢ラットは誕生後順調に増加していた体重がプラトーに達し、これ以降は減少に転じる時期にほぼ相当する<sup>15)</sup>。なお、100週齢のWistar系雄性ラットは、このラットの50%生存年齢<sup>16)</sup>にほぼ達しており、日本人の50%生存年齢の79歳(男性)、85歳(女性)を勘案すると生存率でヒトの80~85歳に相当し、極端な高齢者のモデルとして推奨されている<sup>17)、18)</sup>。約21箇月齢ラットはそれに準じる高齢者モデルと思われる。

b) 手術侵襲モデルの作成

輸液投与前日より絶食(摂水は自由)させたラットをハローセン麻酔下で、シリコンチューブを右頸静脈に挿入し、その先端部を上大静脈内に留置し、他端を背部から出す処置<sup>5)</sup>を行い輸液投与ルートとした。続いて麻酔下で腹部の正中切開により開腹し、腸管を15分間空気曝露し、手術侵襲モデルとした。なお、このモデルは通常の開腹手術を想定したモデル<sup>6)</sup>であり、臨床的には胃全摘などにほぼ相当する中等度の手術侵襲<sup>7)</sup>と言われている。なお、ラットは各投与群7~8匹使用した。

c) 使用輸液

本試験に使用した高カロリー輸液製剤(開始液処方及び維持液処方)の基本組成をTable 2に示した。なお、今回の試験での脂肪配合比率は0%、20%ないし40%(何れも投与熱量に対する熱量比率)であり、何れもアミノ酸組成・配合量は同一とし、脂肪配合量とブドウ糖配合量の比率を変えて設定した。

d) 輸液投与法

輸液投与は麻酔からの覚醒後開始した。すなわち、ラットを個別代謝ケージ内に収容して輸液ポンプを用いてシリコンチューブを介して非拘束下で5日間持続投与した。なお、投与輸液と投与液量・投与熱量は、手術後2日間は開始液処方90kcal/115.7ml/kg/dayとし、それ以後手術後3日~5日は維持液処方を120kcal/120ml/kg/dayとした。

この投与液量・熱量については、本試験に先立ち実施した予備検討結果より設定した。すなわち、老齢ラット(体重約600g)における1日当た

りの自由摂取量を測定した結果約140kcal/kgであり、300g前後の若齢ラットのそれのおよそ1/2であった。また、この老齢ラットに対して75kcal/kg/day(2日間)ないし100kcal/kg/day(3日間)の合計5日間のTPN連続投与では体重が漸減し、さらに112.5kcal/kg/day(2日間)ないし150kcal/kg/day(3日間)の5日間連続投与では体重は増加したがGOTやGPTの上昇が観察された。従って、老齢ラットにおける維持期の至適投与熱量は100kcal/kg/day~150kcal/kg/dayと想定されたため、ほぼ中間値を採用し開始液処方では90kcal/kg/day、維持液処方では120kcal/kg/dayとした。

Table 2 Composition of infusion solutions

	L solution			H solution		
	Fat0%	Fat20%	Fat40%	Fat0%	Fat20%	Fat40%
Volume(ml)	115.7			120.0		
Total calory(kcal)	90.0			120.0		
NPC(kcal)	74.4			104.0		
NPC/N	126			169		
Amino acid(g)	3.9			4.0		
Glucose(g)	18.6	14.1	9.6	26.0	20.0	14.0
Fat(g)	2.0		4.0	2.7		5.3

Each infusion solution includes electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P, Zn<sup>2+</sup>)

e) 検査項目

体重は輸液投与期間中毎日測定した。

また、輸液投与終了後採血・屠殺し、内臓の剖検及び肝臓、脾臓、腓腹筋及び精巣上体脂肪を摘出し湿重量を測定した。

なお、輸液投与終了後に採血した血液を用いて血液学的検査(ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数)を自動血球計数装置にて実施するとともに、血清分離を行い、以下に示す血清生化学的検査を実施した。

トリグリセライド(GPO-p-クロフェノール法)、遊離脂肪酸(ACS-ACOD法)、リン脂質(コリンキナーゼ・DAOS法)、総コレステロール(COD-p-クロフェノール法)、総ケトン体(シアゾニウムカップリング発色法)、グルコース(グルコースオキシダーゼ法)、IRI(EIA法)、総蛋白(ビuret法)、アルブミン(BCG法)、GOT(POP-T00S法)、GPT(POP-T00S法)、ALP(p-ニトロフェニル酸基質法)、BUN(ウレアゼ・イントフェノール法)、Na<sup>+</sup>(イオン電極法)、



K<sup>+</sup>（イオン電極法）、Cl<sup>-</sup>（イオン電極法）、Ca（o-CPC 法）、Mg（キリジブル法）、無機P（モリブデンブルー法）。

また血漿アミノグラムを HPLC 法にて測定した。

さらに、肝臓については摘出した組織を用いて抽出処理後、グリコーゲン、トリグリセライド、リン脂質、総コレステロールの含量を測定した。また、蛋白量及び水分量（凍結乾燥法）も測定した。

加えて、投与開始から投与終了までの尿を採取し尿量を測定するとともに、総窒素（減圧化学発光法）、3-メチルヒスチジン（HPLC 法）、クレアチニン（Folin 変法）、グルコース及び電解質の排泄量を測定し、窒素と電解質については投与量と排泄量より出納を算出した。

#### f) 統計処理法

測定値は平均±標準偏差で表し、各投与群間の差の検定は一元配置分散分析（ANOVA）を行い、有意な場合は Tukey-Kramer の方法にて多重検定を行った。なお、危険率 5%未満を有意とした。

## 2) 試験結果

### a) 体重の推移及び器官・組織重量

体重の推移では、各輸液投与群ともに大きな変動は観察されず、投与開始時の体重をほぼ維持した。また、器官・組織重量では精巣上体脂肪の相対重量において脂肪 20%群に対して脂肪 40%群で重かった。なお、他の器官・組織では絶対重量及び相対重量において各投与群間に特に大きな差は認められなかった。

### b) 血液学的検査

投与群間には特に差異は認められなかった。

### c) 血清生化学的検査

結果は Fig. 5 及び Table 3 に示した。

総蛋白では脂肪 20%群で脂肪 0%群に対して有意に高値であった。なお、アルブミンでは同じく脂肪 0%群に対して脂肪 20%群において有意差はないものの高かった。また、GOT、GPT においては差異はみられなかったが、ALP、BUN、IRI 及びグルコースでは各輸液投与群間で有意差はみられなかったものの、脂肪 0%群において 1 例異常に高値を示した例があった。アミノグラムでは、特に大きな変化はないと判断された。

脂質関連項目では、トリグリセライドにおいて輸液投与群間で有意差はみられなかった。なお、遊離脂肪酸、リン脂質及び総コレステロールにおいては、投与脂肪量に比例して増加がみられ、脂肪 20%群及び脂肪 40%群では脂肪 0%群に対して有意に高かった。さらに、総ケトン体は逆に投

与脂肪量が少ない程高値を示す傾向にあった。

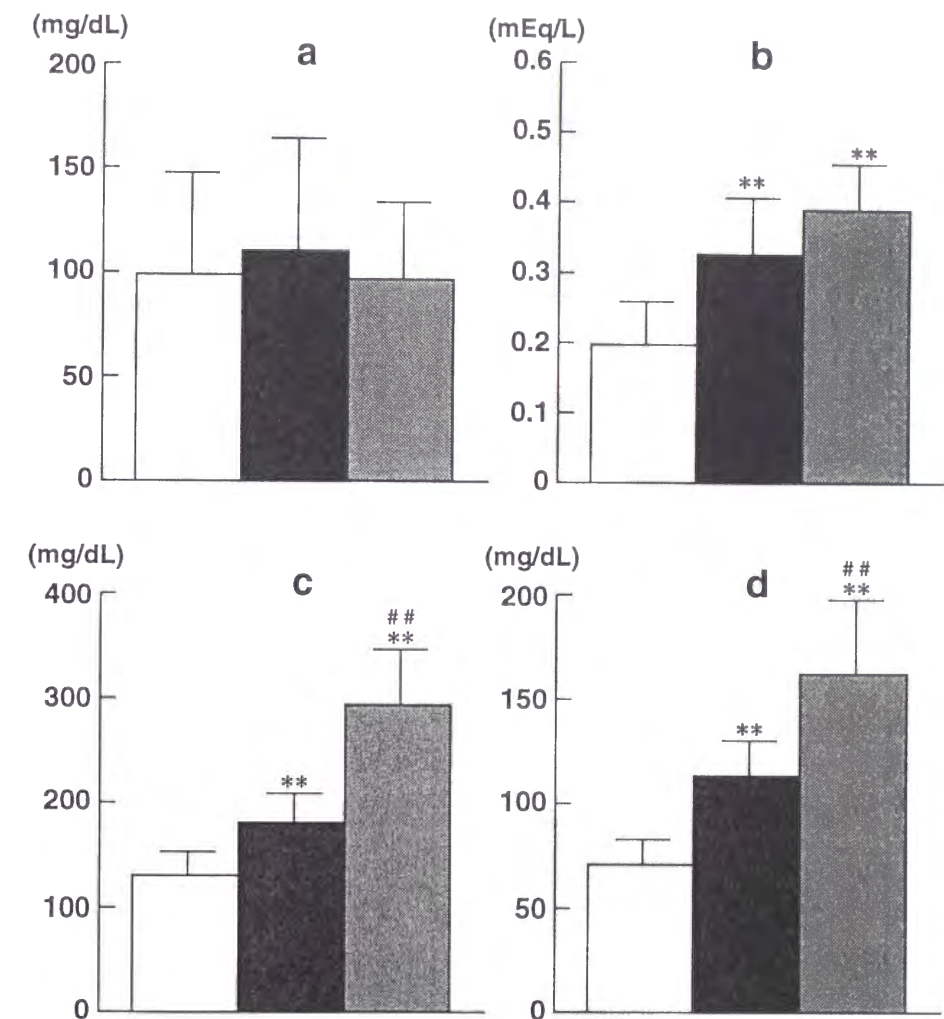


Fig.5 Serum levels of triglyceride(a), free fatty acids(b), phospholipid(c) and total cholesterol(d) after 5-day TPN in aging rats

Data represents the mean±S.D..

Open bars, Fat 0% group(n=7); solid bars, Fat 20% group(n=8); shaded bars, Fat 40% group(n=7)

\*; Significantly different from Fat 0% group at P<0.05

\*\*; Significantly different from Fat 0% group at P<0.01

##; Significantly different from Fat 20% group at P<0.01

Table 3 Serum biochemical analysis after 5-day TPN in aging rats

	Fat0%(n=7)		Fat20%(n=8)		Fat40%(n=7)	
Total ketone bodies ( $\mu$ mol/l)	139.8 $\pm$ 75.8	96.6 $\pm$ 22.8	78.6 $\pm$ 17.6			
Glucose(mg/dl)	154.5 $\pm$ 203.0	93.8 $\pm$ 18.0	102.8 $\pm$ 11.9			
IRI( $\mu$ U/ml)	64.7 $\pm$ 112.9	20.1 $\pm$ 9.4	20.1 $\pm$ 6.5			
Total protein(g/dl)	4.49 $\pm$ 0.34	4.98 $\pm$ 0.26*	4.61 $\pm$ 0.29			
Albumin(g/dl)	2.47 $\pm$ 0.35	2.77 $\pm$ 0.27	2.69 $\pm$ 0.23			
GOT(KU)	113.7 $\pm$ 34.3	112.0 $\pm$ 14.2	119.7 $\pm$ 26.7			
GPT(KU)	13.1 $\pm$ 10.7	11.0 $\pm$ 4.7	9.0 $\pm$ 2.5			
ALP(K-AU)	20.9 $\pm$ 34.2	7.1 $\pm$ 1.7	6.5 $\pm$ 2.6			
BUN(mg/dl)	30.0 $\pm$ 34.6	20.1 $\pm$ 6.2	20.8 $\pm$ 12.3			

Values are expressed as mean $\pm$ S.D.

\*:significantly different from Fat0% group, P<0.05

#### d) 肝臓生化学的検査

結果は Fig. 6 及び Table 4 に示した。老齡ラットであるがゆえに個体によるバラツキが大きかったが、グリコーゲン量及び水分量では各輸液投与群間に差は認められなかった。また、トリグリセライドは脂肪0%群で異常な高値を示す個体がみられたが、平均値の比較では他の輸液投与群と差は認められなかった。さらに、総コレステロール及びリン脂質では各輸液投与群間で有意な差異は認められなかった。蛋白においては脂肪0%群で他群と比較して有意に低値であった。

#### e) 尿検査

尿量は脂肪40%群でやや少なかったが、各輸液投与群間で差はみられなかった。尿グルコースでは個体によって低値を示すものも散見されたが、投与グルコース量との関連はみられなかった。窒素出納に関しては、5日目においてのみ脂肪20%群及び脂肪40%群が脂肪0%群に比し有意に低値であったが、それ以外の日及び累積値には差は認められなかった。3-メチルヒスチジン/クレアチニン比においても投与群間に有意差は認められなかった。電解質出納では、投与期間中の各日及び5日間の累積において、無機Pを除き大きな差はみられなかった。

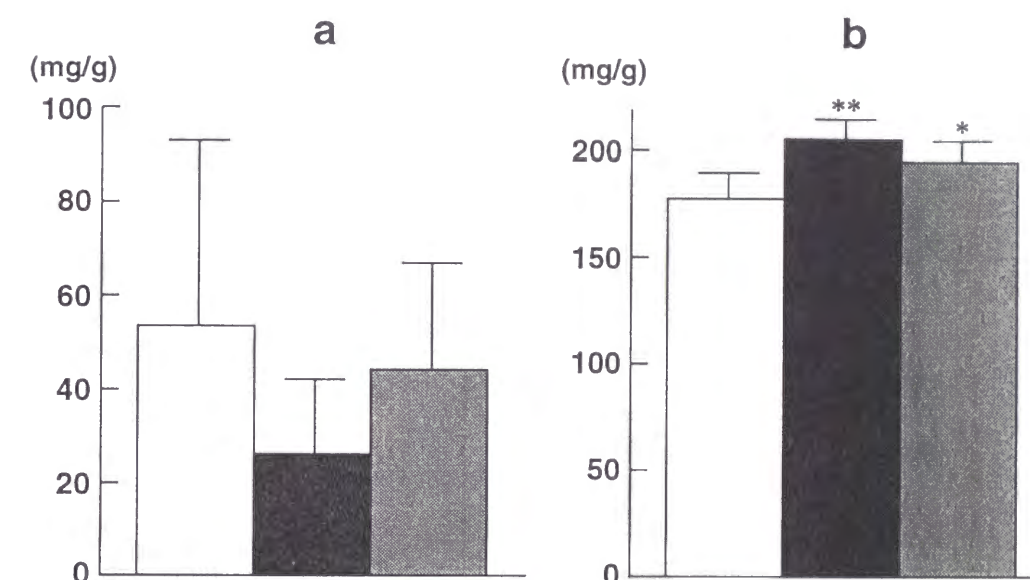


Fig.6 Hepatic content of triglyceride(a) and protein(b) after 5-day TPN in aging rats

Data represents the mean $\pm$ S.D..

Open bars, Fat 0% group(n=7); solid bars, Fat 20% group(n=8); shaded bars, Fat 40% group(n=7)

\*; Significantly different from Fat 0% group at P<0.05

\*\*; Significantly different from Fat 0% group at P<0.01

Table 4 Liver biochemical analysis after 5-day TPN in aging rats

	Fat0%(n=7)		Fat20%(n=8)		Fat40%(n=7)	
Phospholipid(mg/g)	24.4 $\pm$ 2.0	24.5 $\pm$ 1.1	26.6 $\pm$ 2.2			
Total cholesterol (mg/g)	5.4 $\pm$ 1.0	4.6 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 1.2			
Glycogen(mg/g)	22.7 $\pm$ 11.1	18.4 $\pm$ 6.4	21.2 $\pm$ 8.1			
Moisture(%)	68.3 $\pm$ 2.3	69.1 $\pm$ 1.5	68.0 $\pm$ 1.8			

Values are expressed as mean $\pm$ S.D.



### 3) 考察

体重の推移、器官・組織重量について投与群間に大きな差は認められなかった。

血清生化学的検査では、総蛋白で脂肪 20%群で脂肪 0%群と比較して有意に増加した。これに関しては肝臓の蛋白も脂肪配合群で高値を示しており、脂肪の蛋白節約効果<sup>19、20、21)</sup>によるものと思われる。なお、GOT、GPT、BUN、ALP、グルコース及びIRIにおいて投与群間に有意な差はみられなかった。しかしながら、標準偏差の値から推測されるように、脂肪 0%群では特にBUN、ALP、グルコース及びIRIで異常な高値を示す個体があり、脂肪を配合していない輸液の投与に起因する可能性が示唆された。脂肪配合輸液投与群ではこのような個体はみられなかったことから、高血糖や肝・腎機能低下の抑制の点で有用と思われ、高齢者に対して Non protein calorie の全てをグルコースで投与することの問題点が示唆されたとも言える。また、肝臓のトリグリセライドにおいても脂肪 0%群では高値を示す個体がみられ、組織学的な検索を実施していないが、脂肪配合による脂肪肝抑制効果<sup>22、23、24、25)</sup>が窺われた。

一方、血漿総アミノ酸量は無処置の老齢ラットで低下していた（約 3700nmol/ml）が、各輸液投与により回復し、若齢ラットのそれ（約 5000nmol/ml）に近づいた。その他、窒素出納、電解質出納、3-メチルヒスチジン/クレアチニン比においては、脂肪配合比率による大きな差は認められなかった。

また、今回の約 21 箇月齢の老齢ラットに対して、脂肪配合比率の異なる輸液を 5 日間投与したが、血清トリグリセライドは各投与群間で差はみられなかった。特に脂肪 0%群と差異がなかったことから、投与された脂肪は十分に水解されたものと考えられた。

一方、リン脂質及び総コレステロールの上昇は脂肪乳剤の過剰投与の一つの指標<sup>11)</sup>と言われているが、その上昇の原因となっているリポ蛋白 X は、脂肪水解後のレムナントに様々な生体内組織のコレステロールが血中リポ蛋白を介して転送され<sup>26)</sup>、血中の過剰なリン脂質とともに形成される<sup>12)</sup>。このリポ蛋白 X は変性リポ蛋白であるにもかかわらず、動脈硬化の原因として重要視されているマクロファージの Scavenger receptor（アセチル LDL レセプター）に結合するものはほとんどなく、むしろアポ E により肝細胞の LDL レセプター<sup>27、28)</sup>に認識されるものの比率が大きいことが示されている<sup>29)</sup>。今回の検討では、老齢ラットに脂肪を投与しても血清のリン脂質及び総コレステロールは脂肪 40%群を除き大きく上昇していない（無処置老齢ラットでは、それぞれ約 130mg/dl、約 180mg/dl）

ことより、リポ蛋白 X の処理能は老齢ラットでも脂肪 20%以下であれば十分にあるものと考えられる。

### (2) 脂肪乳剤負荷試験

#### 1) 試験方法

##### a) 使用動物

T P N 試験と同様、約 10 箇月齢の Wistar 系雄性ラットを購入し、固形飼料及び水道水を自由摂取させて約 12 箇月間予備飼育し、約 22 箇月齢になった時点で老齢ラットとして使用した。

なお、対照として、同時期に購入し約 2 週間予備飼育した 10~11 週齢の Wistar 系雄性ラットを若齢ラットとして用いた。

##### b) 脂肪乳剤の血中からの消失

一夜絶食（摂水は自由）させたラットに脂肪乳剤を尾静脈より注入した。なお、投与量は若齢ラットで 1 g/kg とし、老齢ラットではその摂餌量を勘案して 0.6g/kg とし、いずれも 2 分で投与した。投与後 5、15、30、60、180 及び 300 分に約 100  $\mu$ l ずつ採血し、得られた血漿のトリグリセライド濃度（GPO-p-クロフェノール法）を測定した。なお、ラットは各投与群 3 匹ないし 4 匹を用いた。

##### c) 脂肪の燃焼効率

一夜絶食（摂水は自由）させたラットに標識脂肪乳剤（1.27  $\mu$  Ci/ml）を尾静脈より注入し（老齢ラットでは 6 ml/kg/2min、対照の若齢ラットでは 10ml/kg/2min の投与速度で）、直ちに代謝ケージに収容し、以後 1 時間ごとに呼気中の<sup>14</sup>C O<sub>2</sub> 排泄量を測定した。なお、呼気中の<sup>14</sup>C O<sub>2</sub> の測定は、代謝ケージ内の空気をアスピレーターにて吸引して約 900ml/min の流量で換気し、モノエタノールアミン水溶液に捕集し、その 1 ml を採取してインスタゲル 10ml を加えて液体シンチレーションカウンター（TRI-CARB4640、Packard）により放射活性を測定して<sup>14</sup>C O<sub>2</sub> 排泄量を求めた。なお、ラットは各投与群 5 匹ずつ用いた。

##### d) 体内分布

c) 脂肪の燃焼効率に用いたラットにおいて標識脂肪乳剤を静脈内投与 6 時間後に屠殺し、血漿 200  $\mu$ l の放射活性を測定するとともに、肝臓、脾臓、肺及び脂肪組織を摘出して重量測定後、その一部を 100~300mg を正確に秤量しソルエン-350 を 2 ml 加えて 40℃で溶解した。組織溶解後、10ml のハイオニックフローを加えて液体シンチレーションカウンターにより放射活性を測定した。

##### e) 統計処理法

測定値は平均±標準偏差で表し、両群間の差の検定は t 検定法で行った。  
 なお、危険率 5 % 未満を有意とした。

## 2) 試験結果

### a) 脂肪乳剤の血中からの消失

結果は Fig. 7 に示した。

老齢ラットでは若齢ラットと比較してトリグリセライドの血中濃度の推移はやや低かったが、有意差は認められなかった。なお、いずれも投与 3 時間後には投与前値にまで復した。

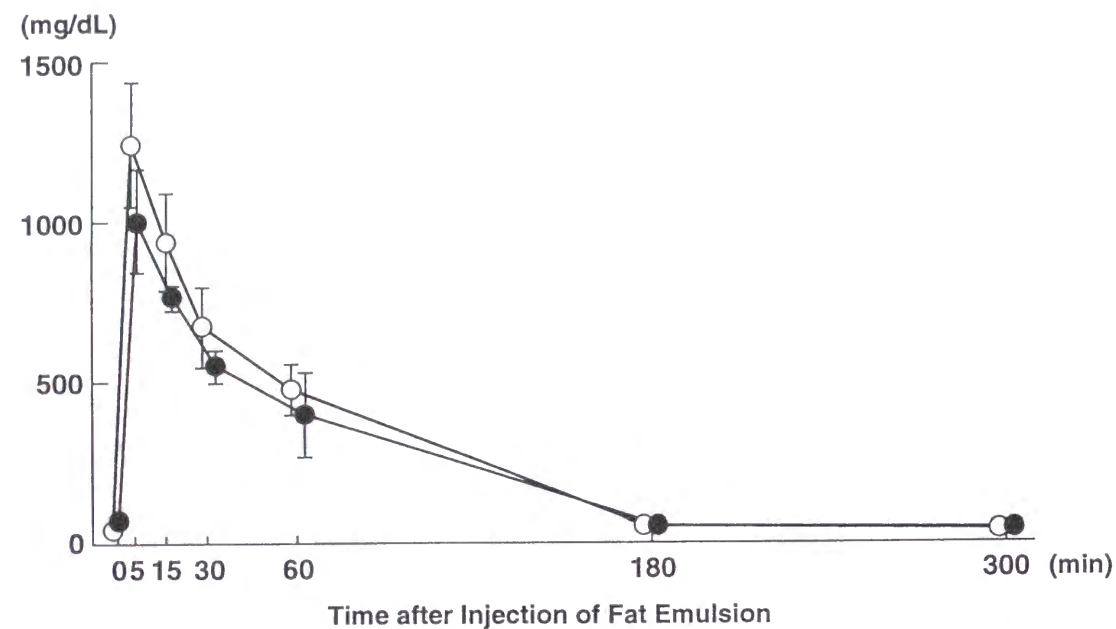


Fig. 7 Serum triglyceride concentrations before and after injection of fat emulsion in younger or aging rats  
 Values are expressed as Mean±S.D..  
 Open circles, younger rats group (n=4); closed circles, aging rats group (n=3)

### b) 燃焼効率

結果は Fig. 8 に示した。

呼気中への<sup>14</sup>C O<sub>2</sub>の累積排泄率は 6 時間後においてのみ若齢ラット (投与速度: 10ml/kg/2min) と老齢ラット (投与速度: 6 ml/kg/2min)

で差がみられたが、数値的には大きな差ではなかった。

### c) 組織内放射能濃度及び体内分布率

結果は Table 5 に示した。脾臓及び肺では組織内放射能濃度では老齢ラットが若齢ラットに比し有意に低値であったが、体内分布率では差は認められなかった。脂肪組織及び血漿においては老齢ラットが若齢ラットに比し有意に低値であった。

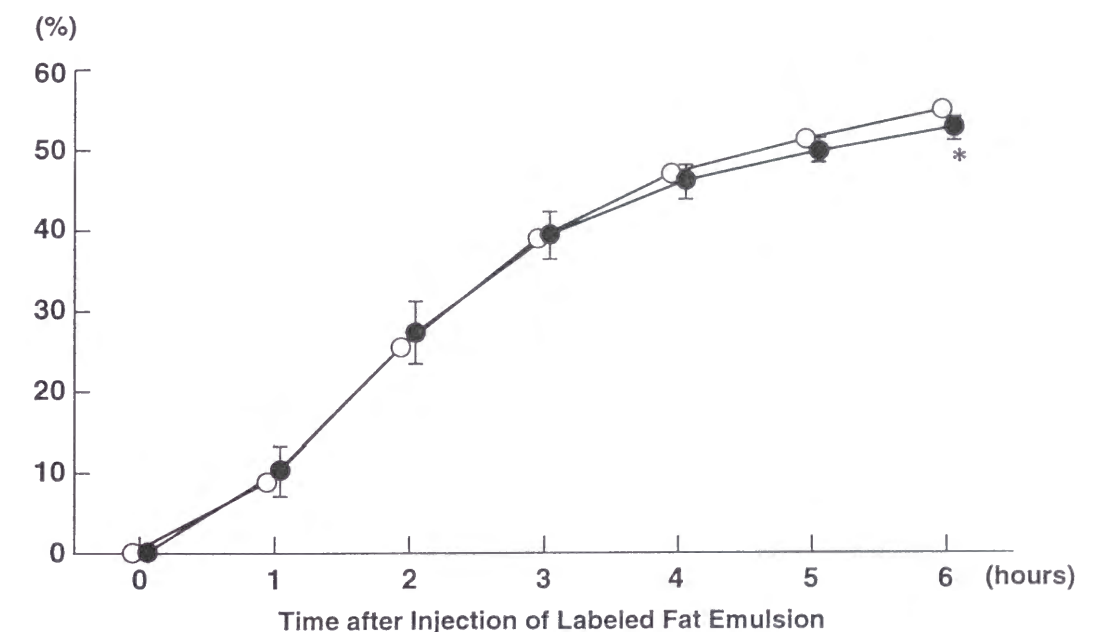


Fig. 8 Cumulative excretion of radioactivity in expired air after injection of labeled fat emulsion in younger or aging rats  
 Values are expressed as Mean±S.D..  
 Open circles, younger rats group (n=5); closed circles, aging rats group (n=5) Significantly different from younger rats: \*; p<0.05



Table 5 Tissue concentration and distribution ratio of radioactivity six hours after injection of  $^{14}\text{C}$ -labeled fat emulsion

	Younger rats(n=5)	Aging rats(n=5)
Concentration of Radioactivity( $\mu\text{gEq/g}$ or $\text{ml}$ )		
Liver	1754 $\pm$ 251	1782 $\pm$ 453
Spleen	544 $\pm$ 131	299 $\pm$ 45**
Lung	525 $\pm$ 53	341 $\pm$ 82**
Fat	731 $\pm$ 247	438 $\pm$ 114*
Plasma	327 $\pm$ 25	249 $\pm$ 35**
Distribution Ratio of Radioactivity(% of dose)		
Liver	5.81 $\pm$ 1.00	8.26 $\pm$ 2.37
Spleen	0.13 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01
Lung	0.24 $\pm$ 0.02	0.20 $\pm$ 0.04

Values are expressed as mean $\pm$ S.D.

\*, \*\*; Significantly different from younger rats group,  $P<0.05$  and  $P<0.01$ , respectively.

### 3) 考察

老齡ラットの脂質代謝能を脂肪乳剤の単回投与後の血中からの消失、及び $^{14}\text{C}$ 標識脂肪乳剤の呼気中への $^{14}\text{C O}_2$ 排泄率を指標に、若齡ラットと比較検討したが、いずれも特に差は認められなかった。また、体内分布に関しては、組織内放射能濃度では脾臓、肺、脂肪組織及び血漿において、老齡ラットが有意に低値であったが、投与量が老齡ラットでは若齡ラットの60%であったためと考えられ、体内分布率では差がなかったことから、体内分布には大きな差はないものと判断された。今回、(1) TPN試験、(2) 脂肪乳剤負荷試験ともに、老齡ラットへの投与量をその自由摂食量を参考に設定したため、体重当たりでは若齡ラットへの投与量の50~60%に相当した。体重当たりの投与量が少ないために老齡ラットにおいても良好な脂肪代謝がみられたとも言えるが、体重当たりの摂餌量が少ないということは基礎代謝量を基に算定すれば、老齡状態においても脂肪を20カロリー%程度投与しても十分代謝できるものと推察される。

### (3) 小活

約21箇月齡の老齡ラットを用い、手術侵襲後にブドウ糖、アミノ酸、脂肪を配合した高カロリー輸液を5日間投与し、脂肪の至適配合比率について検討した。その結果、

1. 各投与群とも投与期間中体重は大きな変動はなく、投与開始時の体重をほぼ維持した。
2. 器官・組織重量では投与群間で特に大きな差はみられなかった。
3. 血液学的検査では投与群間に特に差異は認められなかった。
4. 血清生化学的検査において、総蛋白では脂肪配合比率20%群で高値がみられるとともに、脂肪無配合群ではグルコース、IRI、BUN、ALPで異常な高値を示す個体が認められ、無脂肪輸液による高血糖、肝・腎機能低下が懸念された。なお、血清トリグリセライドでは投与群間で有意差はなく、脂肪投与群においても良好に代謝されているものと推察された。さらに、血清リン脂質及び総コレステロールでは脂肪配合比率40%群で上昇がみられた。
5. 肝臓検査においては、脂肪配合群で蛋白が高値を示した。また、脂肪無配合群でトリグリセライドが高値を示す個体が観察され、脂肪配合比率40%群でもトリグリセライド蓄積が示唆された。

また、無侵襲老齡ラットに脂肪乳剤を単回投与し、脂肪代謝能を若齡ラットと比較検討した。その結果、

1. 血中からのトリグリセライドの消失速度は老齡ラットと若齡ラットで差異は認められなかった。
2.  $^{14}\text{C}$ 標識脂肪乳剤投与後の呼気中への $^{14}\text{C O}_2$ 排泄率からみた燃焼効率にも老齡ラットと若齡ラットで大きな差異は認められなかった。
3. 体内分布では、老齡ラットと若齡ラットの間に特に顕著な差はみられなかった。

以上より、手術侵襲負荷老齡ラットへの無脂肪TPNでは肝臓へのトリグリセライド蓄積が生じ、また高血糖や肝・腎機能異常を誘発する可能性が示唆されたのに対して、脂肪配合群では血清蛋白や肝臓蛋白の高値、すなわち蛋白節約効果が示され、脂肪配合TPNの有用性が示唆された。

一方、投与された脂肪は良く代謝されていると考えられるが、熱量比40%では血清リン脂質や総コレステロールの上昇が認められたため、熱量比20%程度の脂肪の配合比率が妥当と考えられた。また、老齡ラットにおいても投与された脂肪乳剤は良好に代謝されていると考えられた。

### 第3節 70%肝切除ラットにおける検討

#### (1) 試験方法

##### 1) 使用動物及び70%肝切除モデルの作成

7週齢のWistar系雄性ラットを使用した。輸液投与前日より絶食（摂水は自由）させたラットをイソフルラン麻酔下で、シリコンチューブを右頸静脈に挿入し、その先端部を上大静脈内に留置し、他端を背部から出す処置<sup>5)</sup>を行い輸液投与ルートとした。続いて麻酔下で腹部の正中切開により開腹し、広く繁用されているHiggins and Anderson法<sup>30)</sup>に従い、肝臓の方形葉、内側左葉、外側左葉を切除し、70%肝切除モデルを作成した。なお、肝切除ラットは各投与群7～9匹を使用した。

##### 2) 使用輸液

本試験に使用した高カロリー輸液製剤の基本組成をTable 6に示した。なお、今回の試験での脂肪配合比率は0%、20%ないし40%（何れも投与熱量に対する熱量比率）であり、何れもアミノ酸組成・配合量は同一とし、脂肪配合量とブドウ糖配合量の比率を変えて設定した。

##### 3) 輸液投与方法

輸液投与は麻酔からの覚醒後開始した。すなわち、ラットを個別代謝ケージ内に収容して輸液ポンプを用いてシリコンチューブを介して非拘束下で5日間持続投与した。なお、投与液量・投与熱量は、高カロリー輸液のラットにおける静脈栄養試験ではほぼ200～250ml/kg/dayが安全かつ確実に施行できる点で妥当であるとの報告<sup>8)</sup>及び、通常の正常ラットが体重をほぼ維持できる熱量は250kcal/kg/dayであるとの報告<sup>9)</sup>を参考にして、手術後2日以降の維持期においては250kcal/250ml/kg/dayとし、S投与1日目はラットが未だ耐糖能低下状態にあることを勘案して、半分量の125kcal/125ml/kg/dayとした。

##### 4) 検査項目

体重は輸液投与期間中毎日測定した。

また、5日間の輸液投与終了後採血・屠殺し、肝臓及び脾臓の湿重量を測定した。

なお、輸液投与終了後に採血した血液を用いて血清分離を行い、以下に示す血清生化学的検査を実施した。

トリグリセライド（GPO・p-クロロフェノール法）、遊離脂肪酸（ACS-ACOD法）、リン脂質（コリンキナーゼ・DAOS法）、総コレステロール（COD・p-クロロフェノール法）、総ケトン体（ジアゾニウムカップリング発色法）、グルコース（グルコースオキシダーゼ法）、IRI（EIA法）、総蛋白（ビュレット法）、アルブミン（BCG法）、GOT（POP・T00S法）、GPT（POP・T00S法）、ALP（p-ニトロ

フェニル酸基質法）、BUN（ウレアゼ・イントフェノール法）、Na<sup>+</sup>（イオン電極法）、K<sup>+</sup>（イオン電極法）、Cl<sup>-</sup>（イオン電極法）、Ca（o-CPC法）、Mg（キシリジルブルー法）、無機P（モリブデンブルー法）。

また血漿アミノグラムをHPLC法にて測定した。

さらに、肝臓については（再生肝重量/肝切除前推定肝重量<sup>31)</sup>）の式に基づき肝臓再生率を算出した。また、摘出した組織を用いて抽出処理後、トリグリセライド、リン脂質、総コレステロール、グリコーゲン、蛋白及び水分の含量を測定した。

加えて、投与開始から投与終了までの尿を採取し尿量を測定するとともに、総窒素（減圧化学発光法）、3-メチルヒスチジン（HPLC法）、クレアチニン（Folin変法）及び電解質の排泄量を測定し、窒素と電解質については投与量と排泄量より出納を算出した。

Table 6 Daily dose of each component after the 2nd day (/kg/day)

	Fat0%	Fat10%	Fat20%	Fat30%	Fat40%
Volume(ml)	250	250	250	250	250
Total calory(kcal)	250	250	250	250	250
NPC(kcal)	217	217	217	217	217
NPC/N	169	169	169	169	169
Amino acid(g)	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
Glucose(g)	54.2	47.9	41.7	35.4	29.2
Fat(g)	0.0	2.8	5.6	8.3	11.1

Each infusion solution includes electrolytes (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P, Zn<sup>2+</sup>)

##### 5) 統計処理法

測定値は平均±標準偏差で表し、各投与群間の差の検定は一元配置分散分析（ANOVA）を行い、有意な場合はTukey-Kramerの方法にて多重検定を行った。なお、危険率5%未満を有意とした。

#### (2) 試験結果

##### 1) 体重の推移及び肝臓・脾臓重量

体重の推移では、各輸液投与群ともに投与期間中大きな変動は観察されず、投与群間に有意差は認められなかった。また、肝臓重量では脂肪配合比率が高いほど高値を示し、脂肪20%以上の投与群で有意であった。なお、脾臓については各投与群間に差は認められなかった。



## 2) 血清生化学的検査

結果は Fig. 9 及び Table 7 に示した。

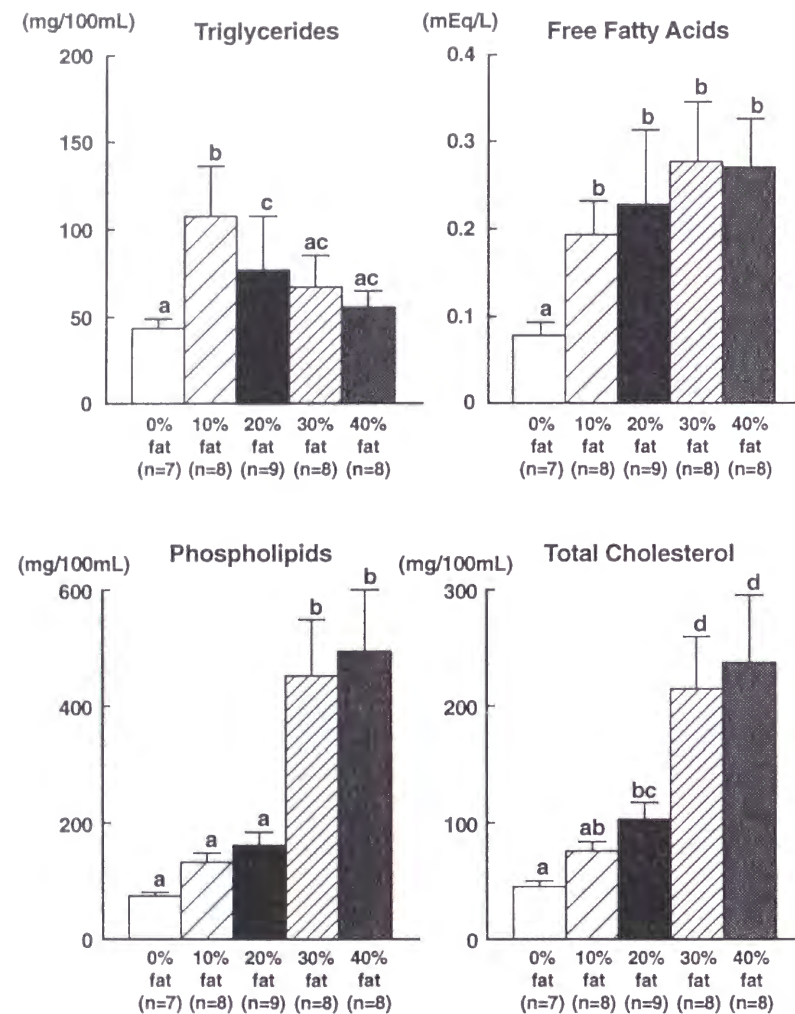


Fig.9 Serum levels of triglyceride, free fatty acids, phospholipids and total cholesterol after 5-day TPN in partially hepatectomized rats

Values are expressed as mean±S.D..

a, b, c, d Values with different superscript letters in a column are significantly different  $P < 0.05$ .

脂質関連項目では、トリグリセライドは脂肪 10%群と脂肪 20%群間、及びそれらと脂肪 0%群間で有意差が認められた。遊離脂肪酸は脂肪 0%群で脂肪配合群に比し有意に低値を示した。リン脂質も脂肪配合比率が高いほど高く、特に脂肪 30%群、脂肪 40%群では高く、脂肪 0%群、脂肪 10%群及び脂肪 20%群のいずれに対しても有意であった。総コレステロールもリン脂質と同様であった。ケトン体やグルコースも脂肪配合比率が高いほど高かった。

また、総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、ALP、BUN及び電解質については、各投与群間で大きな差異は認められなかった。さらに、アミノグラムではトリプトファンが脂肪配合比率に順じて低下を示し、ヒスチジンが上昇を示した。

Table 7 Serum biochemical analysis after 5-day TPN in partially hepatectomized rats

	0% fat (n=7)	10% fat (n=8)	20% fat (n=9)	30% fat (n=8)	40% fat (n=8)
Total ketone bodies ( $\mu\text{mol/L}$ )	67.7±7.1 <sup>a</sup>	70.8±4.7 <sup>a</sup>	77.3±10.0 <sup>a</sup>	96.5±12.1 <sup>b</sup>	131±12 <sup>c</sup>
Acetoacetate	25.9±1.9 <sup>a</sup>	25.7±3.5 <sup>a</sup>	24.8±2.2 <sup>a</sup>	29.8±3.9 <sup>ab</sup>	34.4±6.3 <sup>b</sup>
$\beta$ -Hydroxybutyrate	41.8±6.4 <sup>a</sup>	45.1±4.7 <sup>a</sup>	52.6±10.6 <sup>ab</sup>	66.8±11.5 <sup>bc</sup>	96.5±14.5 <sup>d</sup>
Glucose (mg/100 mL)	86.1±9.1 <sup>a</sup>	105±13 <sup>b</sup>	112±8 <sup>bc</sup>	125±9 <sup>c</sup>	125±7 <sup>c</sup>
IRI ( $\mu\text{U/mL}$ )	13.0±6.5	11.4±5.9	10.6±3.2	13.4±4.5	12.3±5.1
Total protein (g/100 mL)	4.03±0.14	4.14±0.15	4.13±0.22	4.28±0.28	4.25±0.15
Albumin (g/100 mL)	2.93±0.11	2.99±0.12	2.94±0.20	3.02±0.21	2.94±0.14
GOT (K U)	79.8±7.8	76.3±7.4	75.7±11.6	87.0±15.8	85.8±10.5
GPT (K U)	9.0±0.8	10.3±1.9	10.2±1.8	9.8±2.5	10.1±2.7
ALP (K-A U)	15.9±3.6	16.6±2.0	14.8±4.6	13.7±2.2	15.5±2.5
BUN (mg/100 mL)	11.1±1.6	11.1±1.1	10.6±0.7	13.3±3.6	12.6±1.3
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138±3	139±1	138±1	138±2	137±2
K <sup>+</sup> (mEq/L)	5.04±0.34	5.02±0.20	5.06±0.36	5.22±0.40	5.10±0.37
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	99.4±1.5	100±2	99.2±1.3	98.6±1.3	98.4±1.0
Mg (mg/100 mL)	1.94±0.13	2.09±0.13	2.05±0.14	2.14±0.15	2.11±0.13
Ca (mg/100 mL)	9.17±0.29	9.25±0.50	9.18±0.60	9.56±0.50	9.45±0.63
Inorganic P (mg/100 mL)	7.33±0.31	7.83±0.59	7.88±0.69	7.97±0.62	7.80±0.34

Values are expressed as mean±S.D..

a, b, c, d Values with different superscript letters in a column are significantly different  $P < 0.05$ .

## 3) 肝臓再生率

結果は Fig. 10 に示した。

脂肪配合比率が高いほど高値を示し、脂肪配合比率 20%以上の投与群で脂肪 0%群に対して有意に高値であった。

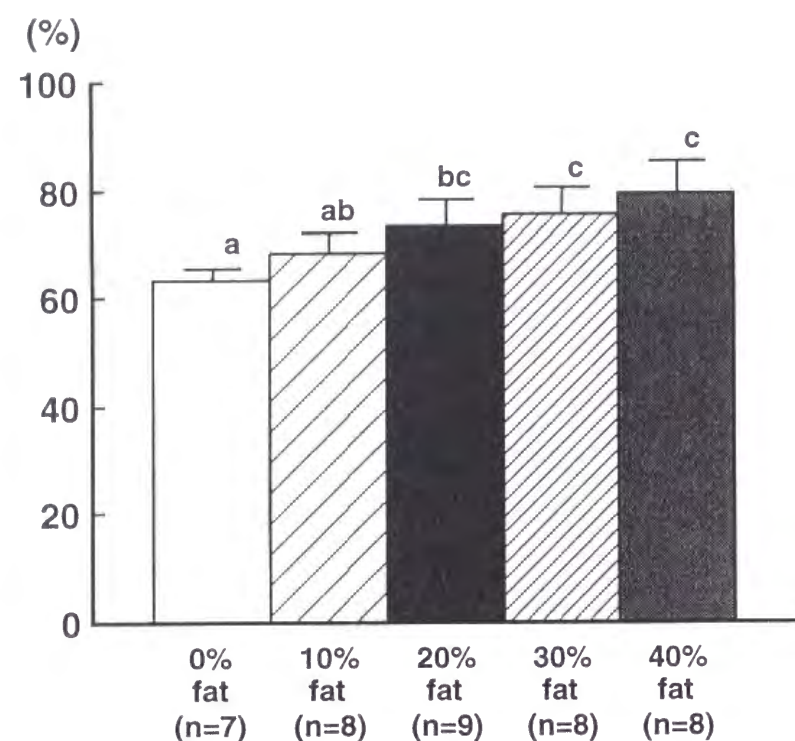


Fig. 10 Liver regeneration rate after 5-day TPN in partially hepatectomized rats

Values are expressed as mean±S.D..

a, b, c, d Values with different superscript letters in a column are significantly different P<0.05.

#### 4) 肝臓検査

結果は Table 8 に示した。

トリグリセライドでは脂肪 0% 群で高値を示したが、脂肪 10% 群ないし脂肪 20% 群で低下し、特に脂肪 20% 群では脂肪 0% 群に対して有意であった。しかし、脂肪 30% 群及び脂肪 40% 群では脂肪 20% 群より有意に高かった。リン脂質は脂肪配合比率が高いほど高く、脂肪 0% 群に対して脂肪 20% 以上の投与群で有意であった。また、脂肪 40% 群では脂肪 10% 群及び脂肪 20% 群に対して有意に高値であった。総コレステロールもリン脂質と同様であった。

一方、グリコーゲンでは脂肪 40% 群は他投与群に比し低値であった。蛋白量においては、脂肪 0% 群で脂肪配合群に対して有意に低値であったが、脂肪配合群間で差は認められなかった。水分量では脂肪 20% 群でやや高かった。

Table 8 Liver biochemical analysis after 5-day TPN in partially hepatectomized rats

	0% fat (n=7)	10% fat (n=8)	20% fat (n=9)	30% fat (n=8)	40% fat (n=8)
Triglyceride (mg/g)	43.9 ± 23.7 <sup>a</sup>	26.3 ± 7.3 <sup>ab</sup>	19.4 ± 6.3 <sup>bc</sup>	38.4 ± 11.9 <sup>a</sup>	39.8 ± 12.3 <sup>a</sup>
Phospholipid (mg/g)	21.6 ± 1.4 <sup>a</sup>	23.0 ± 1.3 <sup>ab</sup>	23.7 ± 1.2 <sup>bc</sup>	24.9 ± 1.2 <sup>cd</sup>	26.4 ± 1.1 <sup>d</sup>
Total cholesterol (mg/g)	2.8 ± 0.2 <sup>a</sup>	3.5 ± 0.2 <sup>bc</sup>	3.4 ± 0.3 <sup>bc</sup>	3.8 ± 0.1 <sup>c</sup>	4.2 ± 0.3 <sup>d</sup>
Glycogen (mg/g)	43.7 ± 7.1 <sup>a</sup>	42.0 ± 5.2 <sup>a</sup>	36.9 ± 4.6 <sup>a</sup>	38.0 ± 6.7 <sup>a</sup>	27.3 ± 7.0 <sup>b</sup>
Protein (mg/g)	167 ± 12 <sup>a</sup>	181 ± 9 <sup>b</sup>	185 ± 8 <sup>b</sup>	181 ± 11 <sup>a</sup>	190 ± 7 <sup>b</sup>
Moisture (%)	68.5 ± 1.3 <sup>a</sup>	69.1 ± 0.5 <sup>ab</sup>	70.0 ± 0.9 <sup>b</sup>	68.0 ± 0.9 <sup>a</sup>	68.7 ± 1.0 <sup>a</sup>

Values are expressed as mean±S.D..

a, b, c, d Values with different superscript letters in a column are significantly different P<0.05.

#### 5) 尿検査

累積窒素出納において、各投与群間で有意差は認められなかった。

また、3-メチルヒスチジン/クレアチニン比は投与期間初期に高値を示したが、その後低下し各投与群間で有意な差は認められなかった。さらに、電解質では大きな差は各投与群間でみられなかった。

#### (3) 考察

肝障害や肝切除時の脂肪投与の是非については未だ結論は得られていない。肝切除早期には残存肝のエネルギーチャージが低下し、エネルギー基質は遊離脂肪酸が優位になると報告されており<sup>32)</sup>、また脂肪乳剤投与は肝再生に有用であったとの報告<sup>33, 34)</sup>もみられるが、高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率を詳細に検討した報告は少ない。

今回、Higgins and Anderson 法<sup>30)</sup>に従って 70% 肝切除術を施行した



ラットを用いて、高カロリー輸液を5日間持続投与し、脂肪配合の有用性と至適配合比率につき検討を行った。

投与期間中の体重は投与総熱量が各投与輸液ともに同量であることより各投与群ではほぼ維持する推移であり、脂肪配合比率による差は認められなかった。

肝臓再生率については脂肪配合比率が高い程高値を示し、肝臓重量と合わせて脂肪配合比率20%以上の投与群で脂肪0%群に対して有意差が認められた。部分肝切除後の残存肝の再生はラットではイヌやヒトに比べて非常に高く、70%切除でも7日<sup>8)</sup>、<sup>35)</sup>ないし12から18日<sup>36)</sup>で正常に回復すると言われている。また、肝のDNA合成は切除後24時間後頃にピークになると報告されており<sup>37)</sup>、切除後早期のエネルギー基質の違いが肝再生に影響を与えることが十分に考えられる。

肝切除後の代謝変動としては、肝ATPの低下、血糖・IRIの低下、グルカゴンの上昇、遊離脂肪酸・ケトン体の上昇、ケトン体比の低下等が認められるが<sup>38)</sup>、グルコース投与では肝ATPの低下が起こらず、肝ATPの低下とその後の合成亢進が肝再生の開始において非常に重要であると報告されている<sup>37)</sup>。そのため、この時期における高張糖液やインスリンの投与は末梢の脂肪組織からの遊離脂肪酸の動員を抑制し、肝再生を遅らせるものと考えられる。

今回の我々の検討においても、脂肪0%群では肝再生率が最も低値を示した。また、脂肪配合群の血清トリグリセライドは輸液非投与の無処置ラットの約140mg/dlより低く、遊離脂肪酸も無処置ラットとほぼ同様であったことから、投与された脂肪は速やかに加水分解され、生じた遊離脂肪酸が肝で酸化されてATP合成が亢進し、肝再生に利用されたものと考えられた。なお、脂肪10%群と脂肪20%群で血清トリグリセライドが高かったことに関しては今後の検討が必要である。また、ケトン体が脂肪配合比率に順じて高かったが、正常ラットの値(約310  $\mu$ mol/l)と比較して低値であったことから、生じた遊離脂肪酸はケトン体生成に傾かず、ATP合成に利用されたものと推察された。さらに、グルコースが脂肪配合比率に順じて有意に増加したが、遊離脂肪酸濃度が高かったためにインスリン抵抗性が高まったため<sup>39)</sup>と推察された。

一方、リン脂質は細胞膜を構成する重要な成分であるが、脂肪0%群で最も低かった。細胞膜を構成するリン脂質には必須脂肪酸、特にアラキドン酸が重要であり<sup>40)</sup>、脂肪無配合群では上記の如く遊離脂肪酸の動員が抑制されているため、必要なアラキドン酸は不足気味であろう。これに対して、脂肪配合群では乳化剤である卵黄レシチンから、また大豆油中のリ

ノール酸からアラキドン酸への変換が起こることより、供給されたと考えられる。さらに、レシチンそのものが直接膜構成リン脂質として使われる可能性もある<sup>34)</sup>。

今回の試験においては、脂肪無配合群で肝臓のトリグリセライド含量が高かった。一般的に無脂肪TPNでは肝へのトリグリセライドの蓄積がみられ、脂肪肝が発生するとの指摘がなされている<sup>41)</sup>、<sup>42)</sup>。また、肝切除後には肝にトリグリセライドが集積することが知られており<sup>43)</sup>、これは肝における脂肪酸合成が亢進しトリグリセライド合成が増加してもリポ蛋白としての放出が増加しないため<sup>44)</sup>と考えられ、来るべき肝再生のためのトリグリセライドの集積であると考えられている<sup>45)</sup>。

今回の結果では脂肪20%群のトリグリセライド含量は無処置ラットとほぼ同様の値であったが、検体採取が肝切除後5日間のTPN期間後であったため肝再生の影響は小さかったと考えられた。また、脂肪30%以上の投与群では血清リン脂質及び総コレステロールが高値を示したが、これは投与された脂肪乳剤中のリン脂質に関連したリポ蛋白Xの集積の結果と考えられる<sup>12)</sup>。また、肝臓蛋白は脂肪配合群で脂肪0%群に比し、有意に高値を示した。

#### (4) 小活

70%肝切除ラットを用いて、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪を配合した高カロリー輸液を5日間投与し、脂肪配合の有用性と脂肪の至適配合比率について検討した。

その結果、

1. 体重の推移では投与群間で差は認められなかった。
2. 血清トリグリセライドは脂肪配合群において無処置ラットより低値であり、投与された脂肪は十分に水解されているものと考えられた。また、血清リン脂質及び総コレステロールは脂肪30%群及び脂肪40%群で脂肪20%以下の投与群と比較して高値であり、脂肪の過剰投与の可能性が示唆された。
3. 肝再生率は脂肪配合比率が高いほど高値を示し、脂肪20%以上の投与群では脂肪0%群に比し有意差が認められた。
4. 肝臓トリグリセライド含量は脂肪20%群が最も低値を示した。また、肝臓蛋白含量は脂肪配合群が脂肪0%群に比し有意に高値を示した。

以上より、70%肝切除ラットにおいて、肝再生率や肝臓蛋白などが高かったことより脂肪配合の有用性が認められた。また、肝臓トリグリセラ

イド含量、血清リン脂質や総コレステロール値より、脂肪の至適配合比率は20%程度と考えられた。

#### 第4節 80%小腸切除イヌにおける検討

##### (1) 試験方法

###### 1) 使用動物

11～12箇月齢の雄性ビーグル犬を購入し、ステンレス製ケージに個別収容した。手術前まで300gの固形飼料及び上水道水を与えた。

###### 2) 術式

プロピオニルプロマジン及びペントバルビタールナトリウム麻酔下で、開腹して小腸の約80% (Treitz 靱帯下方20cmより回盲部上方30cmまで) を切除して、Olsen 縫合により端々吻合した。シリコンラバーカテーテルを右外頸静脈より挿入し上大静脈起始部に留置した。

輸液の投与は、イヌにジャケットを装着して、個別代謝ケージ内に収容した上で、連続微量注入ポンプを用いて非拘束下(絶食・絶水)に14日間持続的に行った。

###### 3) 使用輸液

イヌはランダムにTable 9に示す組成の高カロリー輸液(脂肪配合比0%、10%、20%、30%及び40%)投与群に5頭ずつ振り分けた。なお、何れの輸液も投与容量、カロリー量及びアミノ酸組成・配合量は同一とした。そして、耐糖能が低下していると考えられる手術後3日間は開始液処方輸液62kcal/80ml/kg/dayを、その後の11日間はイヌの体重をほぼ維持できる投与熱量である80kcal/80ml/kg/day(未発表、1992)(維持液処方輸液)とした。なお、総合ビタミン剤も必要量添加した。

Table 9 Daily dose of each component (/kg/day)

	L					H				
	0% Fat	10% Fat	20% Fat	30% Fat	40% Fat	0% Fat	10% Fat	20% Fat	30% Fat	40% Fat
Volume (ml)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Calories (kcal)	62	62	62	62	62	80	80	80	80	80
NPC (kcal)	52	52	52	52	52	69	69	69	69	69
NPC/N	126	126	126	126	126	169	169	169	169	169
Amino acid (g)	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
Glucose (g)	12.9	11.3	9.8	8.2	6.7	17.3	15.3	13.3	11.3	9.3
Fat (g)	0	0.7	1.4	2.1	2.8	0	0.9	1.8	2.7	3.6

L: Solution for the first 3 days. H: Solution for the following 11 days.



#### 4) 検査項目及び方法

##### a) 一般状態、体重及び尿量

14 日間の輸液投与期間中毎日観察または測定した。

##### b) 解剖学的検査

投与終了後、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳及び上大静脈について剖検した後、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺の重量を測定した。

##### c) 血液学的検査

投与前、投与 3 日後、投与 7 日後及び投与終了後に、前肢静脈より採血して得た血液を用いて以下の検査を実施した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、白血球、血小板、MCH、MCV、MCHC [Sysmex CC-180A. 東亜医用電子製]

##### d) 血液生化学的検査

採血して得た血清または血漿を用いて以下の検査を実施した。

トリグリセライド (酵素法)、リン脂質 (酵素法)、総コレステロール (酵素法)、遊離コレステロール (酵素法)、遊離脂肪酸 (酵素法)、ケトン体 (酵素法)、グルコース (G-6-PDH 法)、IRI (RIA2 抗体法)、総蛋白 (ビウレット法)、アルブミン (BCG 法)、レチノール結合蛋白 (ネフロメトリ法)、GOT 及び GPT (UV 法)、ALP (Bessey-Lowry 法)、BUN (ウレアゼ・イントフェノール法)、クレアチニン (Jaffe 法)、総ビリルビン (Michaelsson 法)、乳酸 (酵素法)、ピルビン酸 (酵素法)、 $\text{Na}^+$  及び  $\text{K}^+$  (炎光光度法)、 $\text{Cl}^-$  (電量滴定法)、Mg (キリジブル法)、Ca (O-CPC 法)、無機 P (酵素法)、脂肪酸組成 (GC 法)、リポ蛋白分画 (アガロース電気泳動法)、アミノグラム (HPLC 法)。

##### e) 肝臓検査

投与終了時に摘出した肝臓組織を用いて、以下の項目を測定した。

トリグリセライド (GPO-p-クロフェノール法)、リン脂質 (COD-DAOS 法)、総コレステロール (COD-p-クロフェノール法)、グリコーゲン (GOD 法)、蛋白 (ビウレット法)、水分 (凍結乾燥法)。

##### f) 尿検査

総窒素 (減圧化学発光法)、3-メチルシスチジン (HPLC 法)、クレアチニン (Jaffe 法)、グルコース (ヘキサキナーゼ・G-6-PDH 法)、電解質 (項目及び方法は 3) と同様)。

##### g) 統計処理

測定値は平均±標準偏差で図表に表し、有意差検定は一元配置 ANOVA 法と Tukey の多重比較検定法を用いて実施し、脂肪 0% 群及び脂肪 20% 群に対する検定結果を示した。また、危険率 5% 未満を有意とした。血

液学的検査及び血液生化学的検査における正常範囲は、手術前の計 25 頭の個別データから平均±2×標準偏差を求めて使用した。

#### (2) 試験結果

##### 1) 一般状態及び体重

投与期間中特記すべき異常は認められなかった。また、投与期間中の体重推移も投与群間で差はみられなかった。

##### 2) 臓器重量

各臓器において投与群間で差は認められなかった。

##### 3) 血液学的検査

各投与群間で有意な差は認められなかった。

##### 4) 血液生化学的検査

結果は Fig. 11 (トリグリセライド及び遊離脂肪酸)、Fig. 12 (リン脂質及びコレステロール)、Fig. 13 (血清リポ蛋白及び血清総脂質脂肪酸) 及び Fig. 14 (GOT、GPT 及び ALP) に示した。

トリグリセライド及び遊離脂肪酸は投与期間中各投与群間で有意な差は認められなかった。リン脂質は脂肪配合比率 20% 以上の群で脂肪 0% 群に対し有意に高値を示した。脂肪 20% 群では投与終了時のみ有意に高値であった。総コレステロールも同様の傾向であった。いずれも脂肪 20% 群では正常範囲内の変動であった。遊離コレステロールは脂肪 30% 群及び脂肪 40% 群が脂肪 0% 群に対し有意に高値を示した。リポ蛋白分画では、脂肪 0% 群と比較して投与終了時に脂肪配合比率 20% 以上の群で HDL の高値がみられ、LDL 及び VLDL の低値が投与 7 日以降にみられた。

血清総脂質の脂肪酸組成では、脂肪配合輸液各投与群で脂肪 0% 群と比較して必須脂肪酸のリノール酸 [C18:2(n-6)] の有意な高値が認められた。また、脂肪 0% 群では T/T 比 [C20:3(n-9)/C20:4(n-6)] が経日的に上昇し、投与終了時には 0.25 の値を示した。その内の 1 例は T/T 比が 0.4 以上となり、必須脂肪酸欠乏状態を示した。

血清グルコース、IRI、総蛋白、アルブミンないし RBP については各投与群間で有意な差は認められなかった。GOT、ALP では各投与群間で有意な差は認められなかったが、脂肪 0% 群で高値を示す個体が散見された。GPT は投与終了時に脂肪 0% 群が脂肪配合輸液投与各群に比し有意に高値であった。血清電解質は各群間で有意な差は認められなかった。アミノグラムでは各投与群で特に大きな変動はなかった。

##### 5) 肝臓検査

結果は Table 10 に示した。

脂肪配合輸液投与各群のトリグリセライド及びリン脂質は脂肪 0% 群

に比較して有意に高値を示した。蛋白含量は脂肪配合比率 20%以上の群が脂肪 0%群に対し有意に高値を示した。総コレステロール、グリコーゲン及び水分含量では各投与群間に有意差は認められなかった。

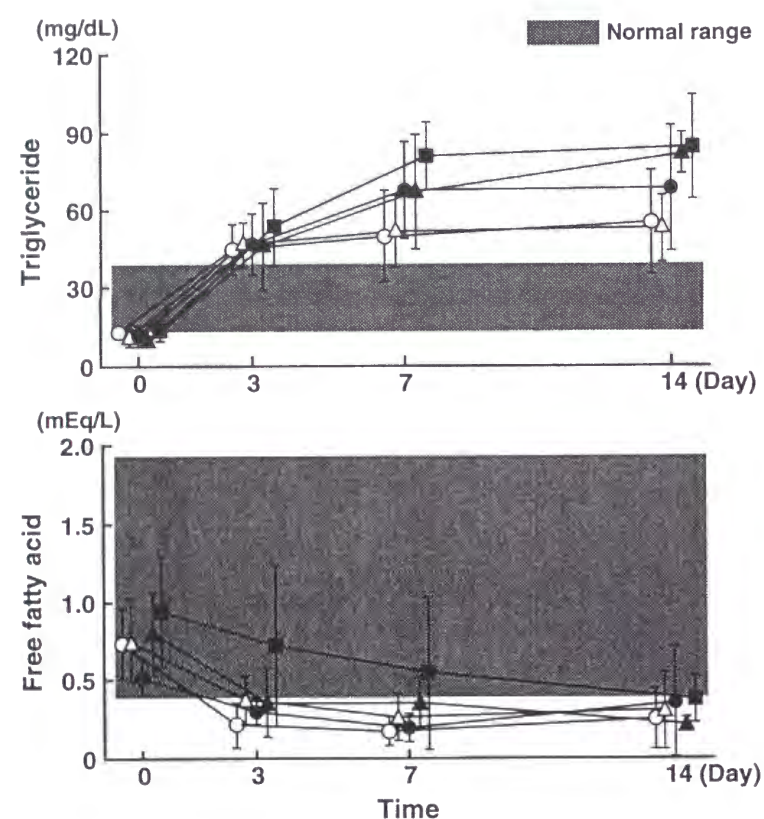


Fig.11 Effects of nutritional fat content on serum levels of triglyceride and free fatty acid in beagle dogs  
0% Fat(○), 10% Fat(△), 20% Fat(●), 30% Fat(▲) and 40% Fat(■)  
Each point represents the mean±S.D. of 5 animals

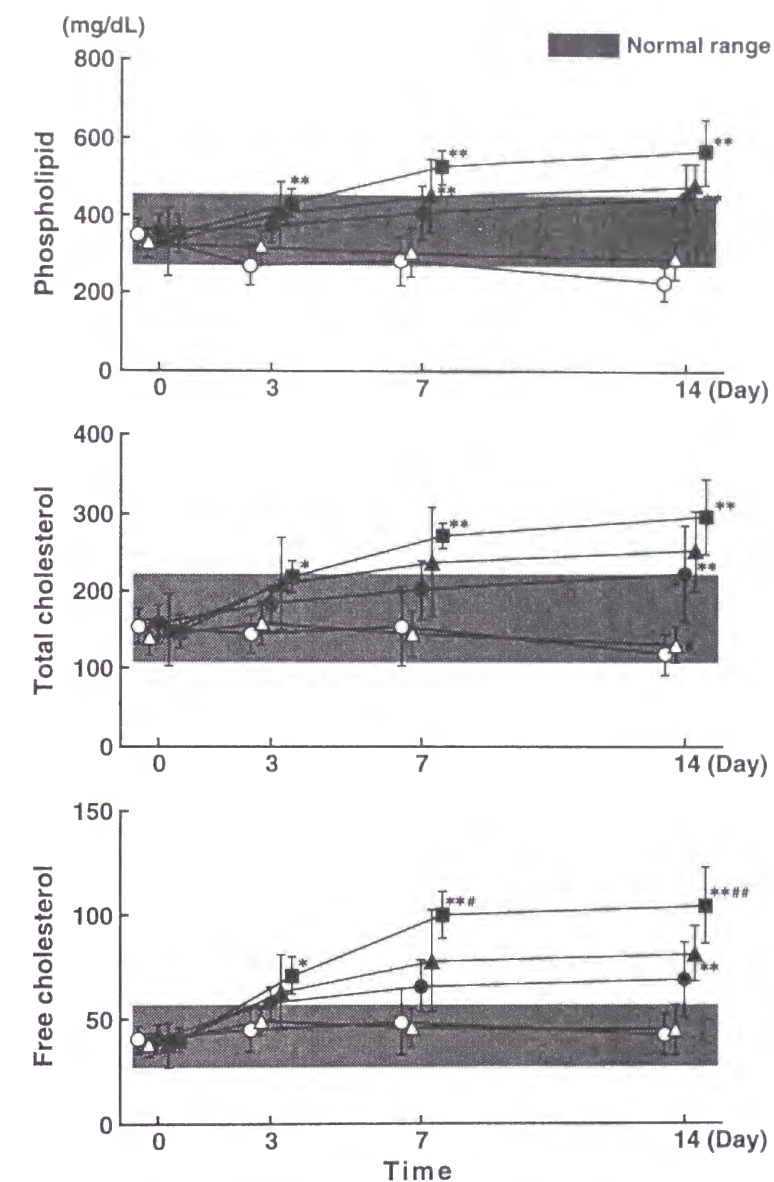


Fig.12 Effects of nutritional fat content on serum levels of phospholipid, total cholesterol and free cholesterol in beagle dogs  
0% Fat(○), 10% Fat(△), 20% Fat(●), 30% Fat(▲) and 40% Fat(■)  
Each point represents the mean±S.D. of 5 animals  
\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  vs 0% Fat. #  $P<0.05$ , ##  $P<0.01$  vs 20% Fat



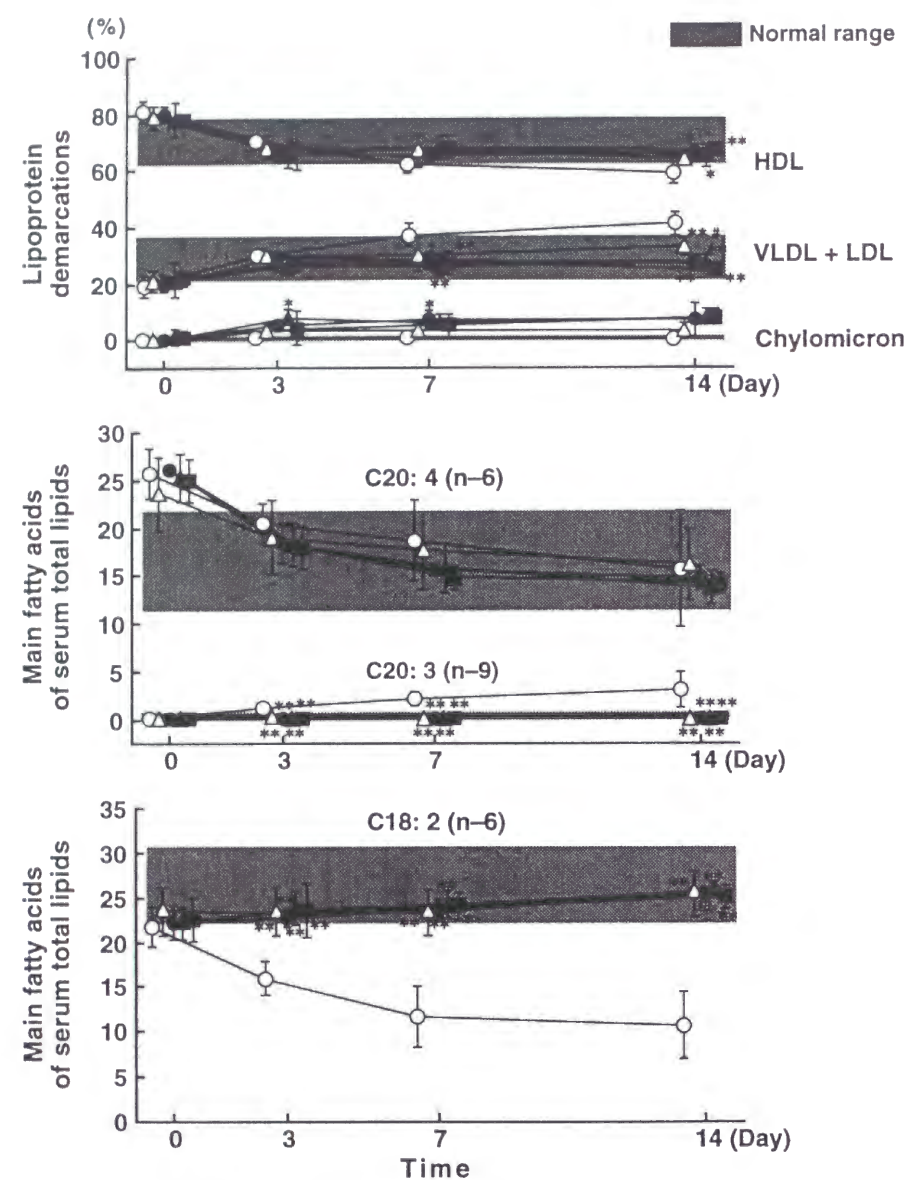


Fig.13 Effects of nutritional fat content on lipoprotein demarcations and main fatty acids of serum total lipids in beagle dogs

0% Fat (○), 10% Fat (△), 20% Fat (●), 30% Fat (▲) and 40% Fat (■)

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of 5 animals

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs 0% Fat. #  $P < 0.05$  vs 20% Fat

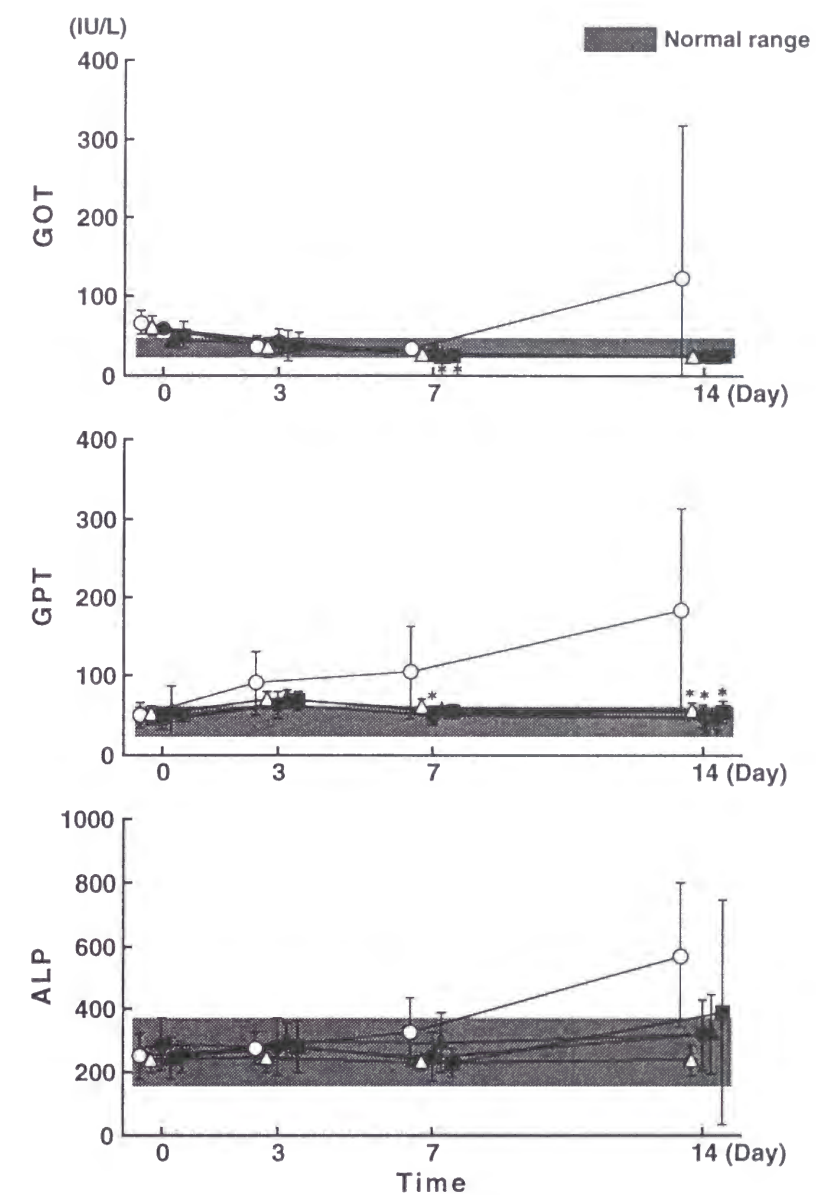


Fig.14 Effects of nutritional fat content on GOT, GPT and ALP in beagle dogs

0% Fat (○), 10% Fat (△), 20% Fat (●), 30% Fat (▲) and 40% Fat (■)

Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of 5 animals

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs 0% Fat.

Table 10 Effects of nutritional fat content on liver biochemical levels in beagle dogs

Groups	0% Fat	10% Fat	20% Fat	30% Fat	40% Fat
Triglyceride (mg/g)	8.4±1.0	11.1±1.3*	11.2±1.6*	11.2±1.7*	11.2±0.2*
Phospholipid (mg/g)	12.5±2.8	16.9±1.5**	20.7±1.3**	22.1±2.2**	23.2±1.7**
Total cholesterol (mg/g)	2.3±0.3	2.3±0.3	2.5±0.4	2.5±0.3	2.6±0.2
Glycogen (mg/g)	27.7±15.5	33.6±6.1	32.8±1.5	33.6±4.9	28.5±6.9
Protein (mg/g)	154.2±14.8	171.1±4.6	177.0±11.6*	175.6±9.5*	179.1±8.6**
Moisture (%)	70.1±1.8	67.4±0.3*	68.7±0.9	68.4±1.3	69.1±1.1

Values are expressed as mean±S.D. (n=5)

\* P<0.05, \*\* P<0.01 vs 0% Fat. # P<0.05 vs 20% Fat

## 6) 尿検査

尿量、窒素出納、3-メチルヒスチジン/クレアチニン比、グルコース排泄量では各投与群間で有意な差は認められなかった。また、電解質出納では無機リンを除いて各投与群間で有意差は認められなかった。

## (3) 考察

一般状態においては特に異常は認められず、体重の推移も各投与群でほぼ維持されていた。また、全ての投与群でみられた血栓はTPNにおいてしばしば認められる所見<sup>46)</sup>と考えられ、その発現例数及び程度は各投与群で差はみられなかった。

血液学的検査では脂肪投与によると考えられる変化は認められなかった。一方、血液生化学的検査のGPTは脂肪0%群で投与7日以降高値を示した。TPN中の肝酵素の上昇はブドウ糖の過剰投与によるといわれており<sup>47)</sup>、脂肪0%群ではNPCの全てをブドウ糖で投与したことによるものと考えられた。血清トリグリセライド及び遊離脂肪酸ともに各投与群間で大きな差はなく、投与された脂肪は十分に水解され、速やかに利用されたものと考えられた。リポ蛋白分画では脂肪20%群及び脂肪30%群でカイロミクロンの上昇がみられ、投与した脂肪によるものと考えられた。

一方、脂肪配合比率20%以上の群で脂肪の過剰投与の一つの指標といわれるリン脂質及び総コレステロールの増加<sup>11)</sup>が脂肪0%群と比較してみられたが、脂肪配合比率30%まではほぼ正常範囲内であり、脂肪配合比率40%ではやや過剰であることが示唆された。これは乳化剤の卵黄レシチンの投与によるリポ蛋白Xの蓄積によるものと考えられた。特にコレステロールの上昇は生体組織からの転送であり、必ずしも生体にとって不利とばかりは言えないものである<sup>12)</sup>。

血清総脂質における脂肪酸組成では、脂肪0%群の低下と異なり脂肪配合輸液投与各群でC18:2(n-6)の高値が観察された。これに対して脂肪0%群では必須脂肪酸欠乏時にみられるエイコサトリエン酸C20:3(n-9)レベルが上昇した。さらに、必須脂肪酸欠乏の指標<sup>48)</sup>とされるT/T比が0.4以上を示す個体が1例認められたが、脂肪配合輸液投与群では認められず、必須脂肪酸欠乏防止の点で脂肪投与の有用性が認められた。

肝臓検査では、脂肪0%群に比し脂肪配合比率10%以上の輸液投与群でリン脂質が高値を示した。これは脂肪0%群では必須脂肪酸が投与されなかったためにリン脂質の生合成が低下しリン脂質含量が低下したためと考えられた。また、肝臓蛋白は脂肪配合比率20%以上の投与群で高く、脂肪の蛋白節約効果<sup>19、20、21)</sup>を示唆するものと思われた。

尿検査では、尿量、窒素出納及び筋蛋白崩壊の指標<sup>49)</sup>とされる3-メチルヒスチジン/クレアチニン比にも各群間で有意な差は認められなかった。電解質に関しては、無機リン以外には血清レベル、出納ともに各投与群間で有意な差は認められなかった。

## (4) 小活

小腸切除イヌを用いて、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪を配合した高カロリー輸液を14日間投与し、脂肪配合の有用性と脂肪の至適配合比率について検討した。

その結果、

1. 体重は各投与群ともにほぼ維持する推移を示し、群間に差はみられなかった。
2. 血清トリグリセライド及び遊離脂肪酸の推移には各投与群で大きな差はなく、投与された脂肪は十分に水解され速やかに利用されたものと考えられた。
3. 血清GPTは脂肪0%群で投与7日以降有意に高値を示し、ブドウ糖の過剰投与に起因すると推測された。
4. 血清リン脂質及び総コレステロールは脂肪40%群では正常範囲外であり、脂肪配合比率40%はやや過剰であることが示唆された。
5. 血清総脂質の脂肪酸組成では、脂肪0%群で必須脂肪酸であるリノール酸が著しく低下し、また必須脂肪酸欠乏時にみられるエイコサトリエン酸が高値であった。
6. 肝臓蛋白は脂肪配合比率20%以上の投与群で高く、脂肪の蛋白節約効果を示唆するものと思われた。



以上より、80%小腸切除イヌにおいて、14日間にわたり投与した脂肪は十分に水解・利用されていた。また、特に必須脂肪酸欠乏防止の点より、脂肪投与の有用性が示唆された。なお、血清リン脂質及び総コレステロールの変動より、脂肪配合比率40%はやや過剰であると考えられ、脂肪の至適配合比率は総熱量の10~30%であると推定された。

## 第5節 まとめ

第1節から第4節のモデル動物での検討の結果、高カロリー輸液療法における脂肪配合は蛋白節約効果、必須脂肪酸欠乏防止効果、肝機能低下防止効果の点等より脂肪無配合と比較して有用であることが示された。

また、高カロリー輸液への脂肪の至適配合比率は総合的にみて総熱量の約20%が妥当であると推定された。

そして、この結果をもとに脂肪配合比率20%の新規脂肪配合高カロリー輸液（コード：GA-1080。Table11の組成を示す）を作成し、その総合的な栄養効果をイヌに28日間経中心静脈内持続投与し、市販の脂肪無配合の高カロリー輸液と総合栄養学的効果を比較検討した。

Table 11 Comparison of GA-1080 and control TPN solution

	GA-1080		Control TPN solution	
	L	H	L <sup>1)</sup>	H <sup>2)</sup>
Volume (ml)	900	900	1000	1000
Calories (kcal)	700	900	777	994
NPC (kcal)	580	780	640	857
NPC/N	126	169	118	157
Amino acid (g)	30	30	34.2	34.2
Glucose (g)	110	150	160	214.3
Fat (g)	15.6	20	—	—
Electrolytes				
Na <sup>+</sup> (mEq)	35	35	45	45
K <sup>+</sup> (mEq)	27	27	27.4	25.7
Cl <sup>-</sup> (mEq)	44	40.5	45	45
Mg <sup>2+</sup> (mEq)	5	5	9.1	8.6
Ca <sup>2+</sup> (mEq)	8.5	8.5	7.8	7.3
P (mg)	150	200	137.1	214.3
Zn (μmol)	10	10	9.1	17.1
Amino acids (mg)				
L-Valine	2400	2400	2070	2070
L-Leucine	4200	4200	3414	3414
L-Isoleucine	2400	2400	1791	1791
L-Phenylalanine	2400	2400	2922	2922
L-Tryptophan	360	360	561	561
L-Metionine	1200	1200	1299	1299
L-Threonine	1800	1800	1512	1512
L-Lysine	2400	2400	2352	2352
L-Arginine	3150	3150	3691	3691
L-Histidine	1500	1500	1715	1715
L-Tyrosine	150	150	171	171
Glycine	1590	1590	4704	4704
L-Alanine	2550	2550	2463	2463
L-Glutamine	450	450	306	306
L-Asparagine	450	450	606	606
L-Serine	900	900	1401	1401
L-Proline	1800	1800	3189	3189
N-Acetylcysteine	300	300	—	—
L-Cysteine	—	—	69	69
BCAA ratio (w/w%)	30.0	30.0	21.2	21.2
EAA/NEAA	1.34	1.34	0.87	0.87
Total nitrogen (mg)	4613	4613	5445	5445
Vitamins <sup>3)</sup>	Sufficiency (A, C, Ds, E, Ks, B1, B2, B6, B12, nicotinamide, folic acid, biotin, pantothenic acid)			
pH	ca. 6	ca. 6	ca. 4-5	ca. 4-5
Osmotic pressure ratio	ca. 4	ca. 5	ca. 5	ca. 6

<sup>1)</sup> HICARIQ®-2+TERUAMINO®-12+Water for Injection.

<sup>2)</sup> HICARIQ®-3+TERUAMINO®-12+Water for Injection.

<sup>3)</sup> SOHVITA®

## 第2章 新規脂肪配合高カロリー輸液の総合的栄養効果

### 第1節 イヌにおける28日間中心静脈内持続投与試験

#### (1) 試験方法

##### 1) 試験動物

6箇月齢の雄性ビーグル犬を購入し、2～3箇月間の予備飼育後、一般状態及び体重推移ともに異常の無い動物を選択して使用した。なお、投与開始時の体重は10.30～11.54kgであった。

投与開始までは固形飼料を1日250g制限給餌し、水道水を自由摂取させた。

##### 2) 術式

チオペンタール麻酔下で右外頸静脈よりシリコン製カテーテルを挿入し、先端部を上大静脈起始部に留置した。

輸液の投与は各動物にイヌ用ベスト及びエリザベスカラーを装着し、輸液ポンプを用いて非拘束下（絶食・絶水）に28日間持続的に注入した。なお、比較対照の経口摂餌群についても、薬液注入を除き投薬群と同等の負荷を課すべく、先端を栓塞したカテーテルの留置術式を施し、ベスト及びエリザベスカラーを装着した。

##### 3) 使用輸液

被験輸液のGA-1080は開始液処方のL液と維持液処方のH液を用いた。

また対照輸液は市販の高カロリー輸液用基本液ハイカリック液-2号

（テルモ）または3号（テルモ）に12%総合アミノ酸注射液テルアミノ-12（テルモ）及び注射用水（大塚製薬）を加えてGA-1080 L液及びGA-1080 H液と熱量及び総アミノ酸濃度をほぼ等しくした輸液を用いた。

また、両輸液ともに総合ビタミン剤を必要量添加した。

輸液の投与量は、先に実施した予備検討（未発表、1992）において、通常の1日給餌量250gの利用エネルギーにほぼ相当する約80kcal/kg/day投与にて良好な体重推移が認められたので、被験輸液及び対照輸液のH液投与量は80ml/kg/day（約80kcal/kg/day）を設定し、投与初期に用いたL液についてもH液と同容量（約62kcal/kg/day）を投与した。

経口摂餌群については、投薬群とほぼ同等のエネルギー供給を施すべく、L液投与期間中（投与開始より6日間）は20g/kg/day、H液投与期間中（それ以降の22日間）は25g/kg/dayを制限給餌し、水を自由摂取させた。

なお、使用動物数は、投与ルートの途絶及び感染事故等がみられなか

った各群4例ずつについて試験評価を行った。

#### 4) 検査項目

##### a) 一般状態及び体重

28日間の投与期間中、一般状態は毎日2回観察した。また、細菌感染などによる動物の異常を適時に把握するために、毎日直腸温をモニターするとともに、投与終了屠殺時に採取した血液の培養による細菌検査によって感染の有無を確認した。

体重は投与前7日及び投与期間中は毎日定時に測定した。

##### b) 血液学的検査

投与前7日、投与開始日（投与前）、投与7日、投与14日、投与21日及び28日に前肢静脈より採取した血液を用いて以下の測定を行った。

ヘマトクリット（Ht）、ヘモグロビン（Hb）、赤血球数（RBC）、赤血球恒数（MCV, MCH, MCHC）、白血球数（WBC）、血小板数（PLT）〔多項目自動血球計数装置（E-4000、東亜医用電子製）〕。

また、白血球分類比及び網状赤血球数比を自動血球分類装置（H-8200、日立製作所）にて測定した。

さらに、クエン酸加採血して得られた血漿により、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、及びフィブリノゲン量を自動血液凝固能測定装置（コアグスタット AUTO II、京都第一科学）にて測定した。

##### c) 血液化学的検査

血液学的検査と同時期に採血して得られた血清を用いて以下の測定を行った。

総蛋白（ビュレット法）、GOT、GPT（Henry変法）、ALP（p-NPP基質法）、LDH（Wroblewski-La Due変法）、 $\gamma$ -GTP（ $\gamma$ -Glu-pNA基質法）、アミラーゼ（G5-CNP酵素法）、グルコース（GOD-POD酵素法）、BUN（Urease-GLDH酵素法）、クレアチニン（Jaffe法）、尿酸（Uricase-POD酵素法）、総コレステロール（CEH-COD-POD酵素法）、遊離コレステロール（COD-POD酵素法）、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール（デキストラン硫酸-Mg法）、リン脂質（PLD-COD-POD酵素法）、トリグリセライド（LPL-GK-GPO-POD酵素法）、遊離脂肪酸（NEFA：ACS-MK-PK-LDH酵素法）、総ビリルビン（アゾビリルビン法）、Ca（o-CPC法）、無機リン（モリブデンブルー法）及びMg（キリジブルー法）を自動分析装置（AU-550、オリンパス）にて、A/G比（セルロースアセテート膜電気泳動法）を全自動電気泳動装置（AES300、オリンパス）にて、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ （炎光光度法）及び $\text{Cl}^-$ （電量滴定法）は電解質自動分析装置（710、日立製作所）にて



測定した。

さらに、投与開始日、投与7日、投与14日及び投与28日について、採取した血液の一部から得た血清または血漿を用いて以下の項目を測定した。

浸透圧（氷点降下法）、総ケトン体（酵素法）、インスリン（EIA法）、乳酸及びピルビン酸（酵素法）、リポ蛋白分画（電気泳動法）、Zn（原子吸光法）、脂肪酸分析（HPLC法）、アミノ酸分析（HPLC法）。

#### d) 尿検査

投与前6日、投与6日、投与13日、投与20日及び27日に採取した新鮮尿を用いて、半定量分析（pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリゲン、亜硝酸塩及び白血球）を測定した。投与前9～5日及び投与期間中は連日排泄尿量を測定した。また、投与前9～5日及び投与1週、2週、3週、4週に採取した尿の比重を測定し、さらに、浸透圧、蛋白、グルコース、総ケトン体、Ca、無機リン、Mg、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ 濃度を測定した。また、総窒素濃度を減圧化学発光法にて測定した。

#### e) 生理学的検査

投与前、投与7日及び投与28日に以下の検査を実施した。

体温（直腸温）、血圧（非観血式自動血圧計 ダイマツ<sup>®</sup>1846SXP、クリティコン）、心拍数及び心電図（心電計 ECG-6611、日本光電及び心電図解析装置 ECG7<sup>®</sup>ロレッサ、ソフトロン）。

#### f) 病理解剖学的検査

投与期間終了後にチオペンタール麻酔下で脱血致死させ、解剖して肉眼的に諸器官を観察した。また、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び脾臓を摘出して重量を測定した。

#### g) 病理組織学的検査

解剖時に摘出した脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、投与部位（上大静脈）及び肉眼的の病変部を10%中性ホルマリン緩衝液に固定し、パラフィン切片を作製してHE染色を施した標本を鏡検した。

#### h) 肝臓生化学検査

解剖時に摘出した肝臓組織の一部を用いて以下の項目の検査を行った。

水分（凍結乾燥法）、蛋白（ビュレット法）、グリコーゲン量（GOD-POD酵素法）、トリグリセライド（GPO-POD法）、コレステロール（COD-DAOS法）、リン脂質（COD-POD法）。

#### i) 統計処理

各計量値について、群平均及び標準偏差を算出するとともに、分散分析を行い、有意性があった場合はTukeyの多重比較を行い、各群間及び群内の各時点間における平均値の差を検定した。

## (2) 試験結果

### 1) 一般状態

各群に外観的には全身状態及び挙動に異常・変化は認められなかった。

### 2) 体重

結果はFig.15に示した。

各群ともにL液投与期間中は減少がみられたが、H液投与期間中はほぼ順調な増加推移を示し、群間に有意差は認められなかった。なお、対照輸液群の2例が投与28日の時点で投与開始時に対して0.2kg以上の減少を示した。

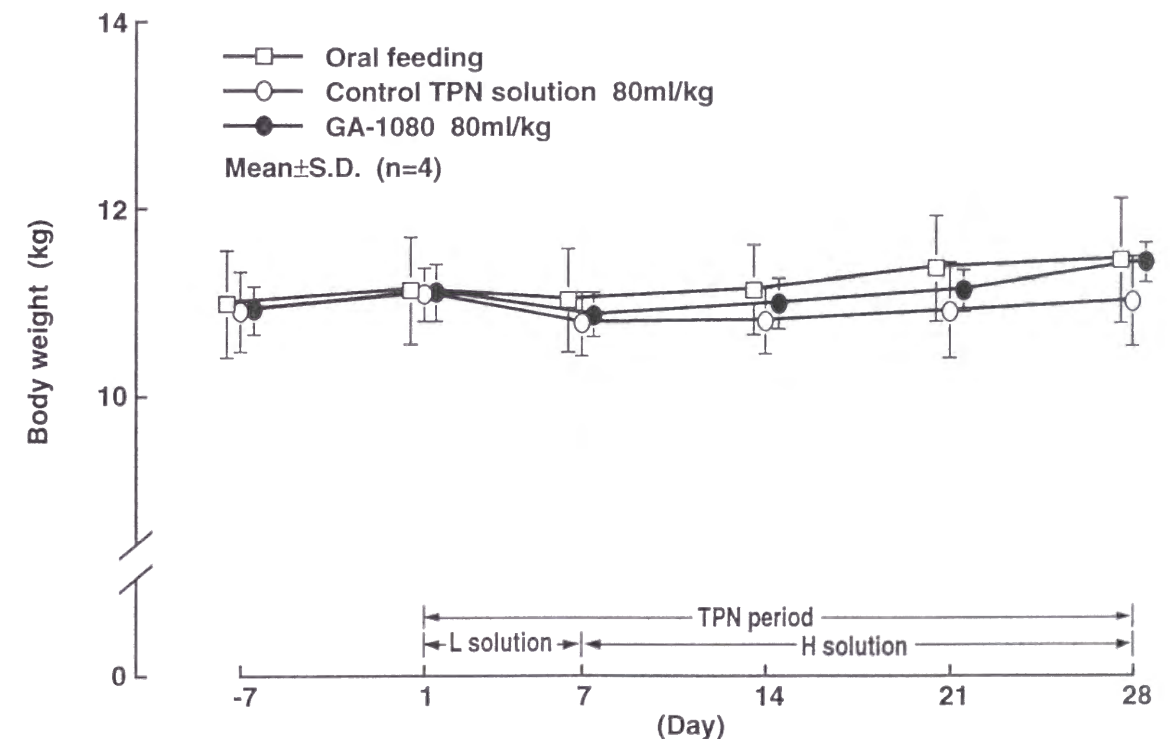


Fig.15 Body weight changes in beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days



### 3) 血液学的検査

GA-1080 群及び対照輸液群ともにいずれの検査項目においても特記すべき変化は認められなかった。

### 4) 血液化学的検査

結果は Table 12 に示した。

GA-1080 群では投与期間を通じて脂質の増加がみられた。

対照輸液群では投与期間を通じて漸次コレステロール及びリン脂質が減少した。総コレステロール及びリン脂質については投与 28 日には前値の約 1/3 まで低下した。また、GOT、GPT 及び ALP 活性の漸次上昇がみられ、投与 28 日には GPT と ALP 活性が有意に高い値を示した。

Table 12 Blood biochemical examination in male beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days

Drug	Dose (mg/kg)		Total protein (g/dl)						A/G ratio						GOT (K U)					
			Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28
			Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding			6.21	0.30	5.92	0.08	5.78	0.51	6.11	0.20	6.23	0.32	6.16	0.21	1.47	0.11	1.29	0.06	1.35	0.13
Control TPN solution	80		6.24	0.09	6.13	0.09	5.98	0.23	5.95	0.28	5.96	0.26	6.04	0.25	1.44	0.09	1.37	0.05	1.39	0.21
GA-1080	80		6.21	0.20	5.95	0.22	5.85	0.80	5.88	0.41	6.04	0.41	6.24	0.27	1.29	0.16	1.17	0.18	1.29	0.33
Drug	Dose (mg/kg)		GPT (K U)						ALP (K-A U)						LDH (IU/l)					
			Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28
			Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding			30.0	8.0	28.6	2.0	24.6	7.6	22.3	6.7	23.4	4.2	24.7	3.7	14.2	2.1	16.7	2.8	13.0	2.2
Control TPN solution	80		26.8	5.9	30.0	7.5	29.6	3.9	66.6	35.2	100.5	98.9	173.4**	148.3	15.1	8.5	17.2	8.2	15.4	7.6
GA-1080	80		26.8	3.4	29.5	4.3	28.8	6.1	54.1	22.2	46.6	13.4	44.8	12.6*	12.2	2.7	13.6	3.1	10.6	2.7
Drug	Dose (mg/kg)		r-GTP (IU/l)						Amylase (U/l)						Glucose (mg/dl)					
			Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28	Day-7	Day 1	Day 7	Day14	Day21	Day28
			Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding			2.1	0.9	1.9	0.3	1.8	0.5	2.5	0.4	2.3	0.6	2.4	0.6	1839.8	628.5	1999.4	747.9	2186.0	752.8
Control TPN solution	80		2.0	1.0	1.8	0.3	2.3	0.8	2.4	0.8	2.5	1.0	3.3	1.0	1953.7	481.2	1924.3	678.0	2161.2	327.1
GA-1080	80		2.2	0.6	1.8	0.7	1.2	0.5	2.7	1.0	2.4	0.6	2.1	0.1	1832.1	360.7	1883.7	559.9	1839.2	279.1

Significantly different from oral feeding group:

\*;P<0.05, \*\*;P<0.01

Significantly different from control TPN solution group:

#;P<0.05. ##;P<0.01

Table 12 Blood biochemical examination in male beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days (continued)

Drug	Dose (mg/kg)	BUN (mg/dl)						Creatinine (mg/dl)						Uric acid (mg/dl)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day-7		Day 1		Day 7	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		10.8	1.6	11.3	3.3	10.0	3.0	10.9	2.4	12.1	3.6	14.0	4.1	0.88	0.12	0.86	0.16	0.88	0.17
Control TPN solution	80	10.8	1.6	8.6	1.1	8.5	0.9	8.7	1.3	8.9	1.2	9.2	1.4	0.80	0.07	0.76	0.07	0.75	0.05
GA-1080	80	10.1	1.8	9.1	0.3	7.0	1.9	7.8	1.0	7.7	1.2	8.1*	1.1	0.82	0.03	0.76	0.02	0.76	0.06

Drug	Dose (mg/kg)	Total cholesterol (mg/dl)						Free cholesterol (mg/dl)						Cholesterol ester ratio (%)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day-7		Day 1		Day 7	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		191.8	50.0	184.9	35.0	173.6	24.6	180.1	33.8	183.2	42.1	170.2	38.4	52.4	13.1	50.9	9.8	48.3	6.2
Control TPN solution	80	151.7	6.8	176.0	13.8	108.8	28.7	85.4**	19.8	75.2**	13.3	68.6**	21.6	43.3	2.5	51.0	6.5	32.8	10.8
GA-1080	80	197.2	16.5	224.5	14.3	228.6	55.5**	248.4	82.0**	265.5*	31.7**	262.4**	31.5**	53.4	5.3	62.6	4.3	71.6	18.6**

Drug	Dose (mg/kg)	HDL cholesterol (mg/dl)						Phospholipids (mg/dl)						Triglyceride (mg/dl)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day-7		Day 1		Day 7	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		130.0	22.2	122.1	10.5	121.2	10.0	134.6	19.1	134.3	24.4	123.8	21.0	368.9	51.2	350.7	33.3	350.3	25.0
Control TPN solution	80	114.5	3.1	120.9	9.2	79.9*	17.3	63.7**	13.9	54.2**	8.5	45.3**	9.4	330.7	10.7	372.5	21.0	223.3**	45.4
GA-1080	80	140.9	8.4	137.4	6.3	133.9	22.9**	155.7	12.8**	160.6	13.3**	150.4	9.6**	386.6	25.1	424.8	17.4	436.3	77.7**

Significantly different from oral feeding group:

\*;P<0.05,\*\*;P<0.01

Significantly different from control TPN solution group:

#;P<0.05.##;P<0.01

Table 12 Blood biochemical examination in male beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days (continued)

Drug	Dose (ml/kg)	NEFA (μEq/l)						Total bilirubin (mg/dl)						Ca (mg/dl)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day-7		Day 1		Day 7	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		734.5	121.6	790.5	191.2	726.2	127.7	763.5	90.2	718.6	187.9	783.6	371.7	0.16	0.03	0.14	0.02	0.15	0.06
Control TPN solution	80	875.0	134.6	959.5	180.5	846.5	411.7	669.8	221.3	653.1	215.0	645.7	321.0	0.14	0.07	0.13	0.04	0.13	0.05
GA-1080	80	891.7	168.5	763.4	161.7	910.0	340.6	830.1	141.5	956.8	307.1	954.0	201.6	0.14	0.03	0.11	0.01	0.11	0.02

Drug	Dose (ml/kg)	I P (mg/dl)						Mg (mg/dl)						Na+ (mEq/l)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day-7		Day 1		Day 7	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		5.15	0.43	5.26	0.66	5.01	0.21	4.86	0.35	4.85	0.37	4.85	0.62	2.01	0.10	1.95	0.14	1.92	0.09
Control TPN solution	80	5.51	0.52	5.27	0.06	5.76	0.17	5.35	1.14	5.36	0.90	4.80	1.23	1.94	0.11	1.84	0.08	1.90	0.17
GA-1080	80	5.66	0.85	5.46	0.23	5.56	0.34	5.24	0.66	5.09	0.35	4.77	0.12	1.89	0.11	1.84	0.16	1.87	0.14

Drug	Dose (ml/kg)	K+ (mEq/l)						Cl- (mEq/l)					
		Day-7		Day 1		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding		5.01	0.17	4.91	0.19	4.97	0.26	5.07	0.06	5.12	0.23	4.91	0.15
Control TPN solution	80	5.35	0.24	5.31	0.22	4.94	0.39	5.21	0.43	5.44	0.38	5.08	0.57
GA-1080	80	4.97	0.19	4.92	0.17	4.78	0.30	4.96	0.30	5.03	0.27	4.70	0.19

Significantly different from oral feeding group:

\*;P<0.05,\*\*;P<0.01

Significantly different from control TPN solution group:

#;P<0.05.##;P<0.01

Table 12 Blood biochemical examination in male beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days (continued)

Drug	Dose (ml/kg)		Osmotic pressure (mOsm/l)				Total ketone bodies (μmol/l)				Insulin (μU/ml)				Zn (μg/dl)			
			Day				Day				Day				Day			
			1	7	14	28	1	7	14	28	1	7	14	28	1	7	14	28
Oral feeding		Mean	300	301	305	307	30.9	34.4	33.6	35.9	11.9	8.9	13.1	13.7	62	62	65	66
		S.D.	6	3	4	5	4.0	1.3	16.5	10.6	6.6	3.1	5.0	7.3	6	10	6	10
Control TPN solution	80	Mean	302	299	303	301	44.4	28.0	23.8	22.8	19.2	13.6	11.6	12.4	64	76	78	70
		S.D.	5	2	5	6	19.2	12.2	5.1	4.6	17.6	7.2	7.4	6.3	8	26	18	10
G A-1080	80	Mean	299	299	302	303	37.1	32.3	22.4	20.5	10.1	16.0	10.5	9.7	57	98	75	60
		S.D.	3	2	8	8	13.1	14.3	6.2	5.0	4.0	11.0	3.9	3.9	4	62	25	8

(n=4)

Drug	Dose (ml/kg)		Lactate acid (mg/dl)				Pyruvic acid (mg/dl)			
			Day				Day			
			1	7	14	28	1	7	14	28
Oral feeding		Mean	4.8	4.7	5.2	4.5	0.45	0.48	0.50	0.47
		S.D.	2.0	2.3	2.1	2.0	0.13	0.20	0.12	0.16
Control TPN solution	80	Mean	5.1	4.7	6.2	7.6	0.50	0.43	0.57	0.60
		S.D.	3.1	1.2	1.2	2.6	0.24	0.04	0.11	0.09
G A-1080	80	Mean	4.6	4.3	5.1	5.1	0.48	0.39	0.46	0.46
		S.D.	1.1	1.8	1.0	1.2	0.09	0.09	0.08	0.09

Drug	Dose (ml/kg)		Lipoprotein analysis (mg/dl)											
			Day 1			Day 7			Day 14			Day 28		
			Chy.	VLDL	LDL	Chy.	VLDL	LDL	Chy.	VLDL	LDL	Chy.	VLDL	LDL
			Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Oral feeding			16	20	230	11	12	208	16	19	144	24	10	170
			9	7	105	6	5	57	12	17	41	31	5	64
Control TPN solution	80	Mean	14	32	179	26	109	200	11	6	204	6	5	224
		S.D.	13	14	123	28	179	164	3	3	90	3	2	104
G A-1080	80	Mean	20	43	338	17	55	367	27	46	406	14	41	495**
		S.D.	13	26	113	6	50	164	13	37	106	6	10	130

Significantly different from oral feeding group:

\*;P<0.05, \*\*;P<0.01

Significantly different from control TPN solution group:

#;P<0.05. ##;P<0.01

## 5) 脂肪酸分析

主要な血清中脂肪酸分画の結果を Table 13 に示した。

GA-1080 群ではパルミチン酸及びオレイン酸の上昇ならびにステアリン酸の低下などがみられ、必須脂肪酸についてもリノール酸の低下が、液投与期間後にのみに、 $\alpha$ -リノレン酸の増加が投与期間を通じて認められた。

対照輸液群では漸次必須脂肪酸の比率が低下するとともに、飽和脂肪酸とモノ不飽和脂肪酸が上昇した。また、投与 14 日以降にはエイコサトリエン酸の出現が確認された。

Table 13 Analysis of fatty acids in beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days

Fatty acids (%)		Oral feeding				Control TPN solution 80mL/kg				GA-1080 80mL/kg			
		Day				Day				Day			
		1	7	14	28	1	7	14	28	1	7	14	28
Myristic	(C14:0)	0.54±0.04	0.44±0.07	0.48±0.12	0.50±0.06	0.48±0.09	0.76±0.21*	1.41±0.20**	1.63±0.13**	0.45±0.05	0.36±0.08**	0.46±0.08**	0.45±0.12**
Palmitic	(C16:0)	12.33±0.62	12.18±0.44	12.30±0.30	12.58±0.65	12.44±0.63	13.57±0.93	17.41±1.17**	18.24±1.62**	11.89±0.13	14.01±0.53	15.24±0.71*	15.75±0.69**
Palmitoleic	(C16:1)	1.64±0.29	1.53±0.34	1.61±0.25	2.38±0.16	1.87±0.16	2.86±0.46**	2.87±0.84**	4.62±0.57**	1.73±0.26	1.52±0.33**	1.18±0.32**	1.39±0.33**
Stearic	(C18:0)	19.00±1.28	19.63±1.25	18.93±0.93	18.70±0.98	19.56±1.21	18.36±1.22	17.22±1.04	16.12±2.15	19.16±0.41	16.90±0.62	14.89±0.63**	14.19±0.35**
Oleic	(C18:1)	13.43±0.90	13.01±0.99	13.62±0.92	14.57±0.81	13.64±0.70	17.53±3.32	21.82±3.00**	26.42±4.00**	13.21±0.82	18.38±1.48*	20.29±1.18**	20.25±1.35**
Linoleic	(C18:2)	26.28±1.04	26.25±1.19	27.48±1.57	26.97±0.93	25.90±2.46	17.03±1.53**	11.97±1.44**	8.76±0.68**	26.62±0.86	22.65±1.08**	24.92±1.45**	26.10±1.66**
$\alpha$ -Linolenic	(C18:3 $\omega$ 3)	0.15±0.03	0.17±0.05	0.20±0.03	0.18±0.10	0.17±0.04	0.15±0.10	0±0**	0±0*	0.16±0.02	0.36±0.06**	0.42±0.08**	0.50±0.13**
Eicosatrienoic	(C20:3 $\omega$ 3)	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	1.55±1.16**	3.94±0.72**	0±0	0±0	0±0**	0±0**
Arachidonic	(C20:4 $\omega$ 6)	22.69±1.37	22.35±1.47	20.90±2.10	20.39±1.37	21.80±1.84	24.20±2.82	18.74±2.33	14.51±2.81*	22.74±1.38	20.31±2.07	16.37±2.18	15.04±2.21*
Eicosapentaenoic	(C20:5)	0.27±0.04	0.31±0.04	0.33±0.06	0.21±0.04	0.30±0.13	0.32±0.14	0.54±0.14	0.56±0.15*	0.28±0.03	0.41±0.15	0.49±0.18	0.50±0.18
Docosahexaenoic	(C22:6)	1.38±0.18	1.45±0.21	1.35±0.18	1.09±0.22	1.33±0.27	1.86±0.46	1.61±0.57	0.93±0.29	1.35±0.22	2.31±0.27**	2.39±0.16**	2.36±0.11**

The respective values represent the mean±S.D.

Significantly different from oral feeding group: \*p<0.05, \*\*p<0.01

Significantly different from control TPN solution group: #p<0.05, \*\*p<0.01

## 6) アミノ酸分析

GA-1080 群では、E/N 比の上昇及びアルギニンの増加などがみられた他、対照輸液群と比較してトリプトファン及びグリシンなどが低値を示した。また、B C A A 比については対照輸液群では低下を示した。

## 7) 尿検査

半定量分析についてはいずれの群においても異常は認められなかった。

また、GA-1080 群及び対照輸液群ともに、投与期間を通じて尿比重と浸透圧の低下、窒素、K<sup>+</sup>、無機リン及びケトン体排泄量の有意な減少が認められた。なお、無機リン排泄量が対照輸液群と比較して多い傾向がみられたが、上記項目を含め両輸液群間に有意な差は認められなかった。

対照輸液群では投与 4 週目にグルコース排泄量の多い例がみられた。

## 8) 水出納、窒素出納及び電解質出納



結果は Fig.16 に示した。

GA-1080 群及び対照輸液群ともに各出納は正で推移したが、GA-1080 群の窒素出納は対照輸液群に比べて高く推移し、その累積は有意に高い値を示した。水及び電解質代謝については、両輸液群の間に差異は認められなかった。

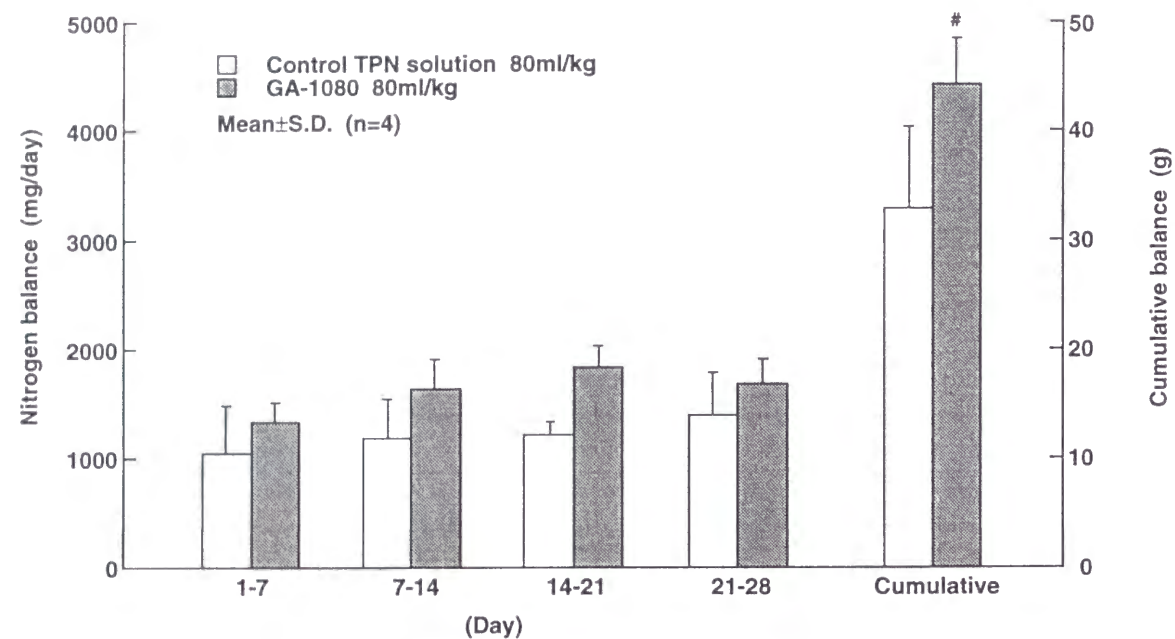


Fig.16 Nitrogen balance in beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days  
Significantly different from control TPN solution group: <sup>#</sup>;P<0.05

#### 9) 生理学的検査

両群ともに投薬に起因したとみられる変化は認められなかった。

#### 10) 病理解剖学的検査

剖検では投薬に関連した肉眼的変化は認められなかった。また、器官重量でも両群で特記すべき変化は認められなかった。

#### 11) 病理組織学的検査

各群に肉眼的変化がみられた投与部位には器質化血栓による内膜肥厚、炎症性の細胞浸潤及び褐色色素沈着が認められた他、自然発生的あるいは偶発的な変化が散見されたが、投薬に関連すると考えられる病変は認められなかった。

#### 12) 肝臓生化学的検査

結果は Fig.17 に示した。

GA-1080 群では特に変化は認められなかった。

対照輸液群ではリン脂質の顕著な減少及びトリグリセライドの増加が認められた。

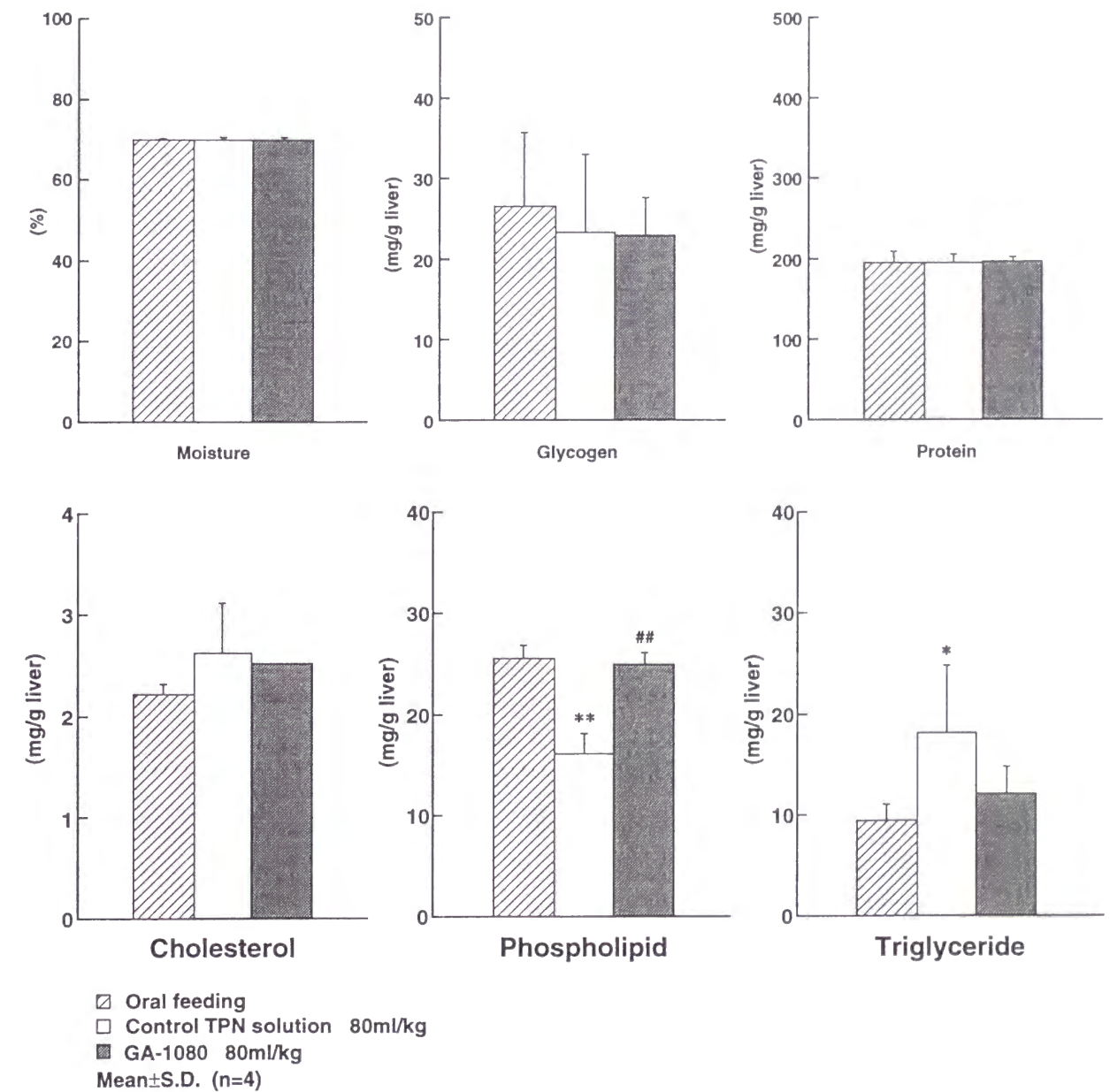


Fig.17 Liver biochemical examination in beagle dogs treated with TPN of GA-1080 for 28 days  
Significantly different from oral feeding group: <sup>\*</sup>;P<0.05, <sup>\*\*</sup>;P<0.01  
Significantly different from control TPN solution group: <sup>##</sup>;P<0.01



### (3) 考察

新規高カロリー輸液製剤である GA-1080 について、正常イヌにおける臨床用法に準じた 28 日間の T P N を実施した結果、投薬に起因すると考えられる一般状態変化はみられず、また利用エネルギー量をほぼ等しくした経口摂餌群と同様の順調な体重推移を示しており、外観的な全身状態からは栄養供給及びその利用状況は良好であった。

脂肪を新たに配合した GA-1080 の投与により、生体脂質の挙動に以下の如く変化がみられた。すなわち、血清脂質ではコレステロール、リン脂質、トリグリセライド及び L D L 分画の増加が認められた。この内、トリグリセライドについてはいずれの時点においても 100mg/dl 以下であり、T P N 開始前の値に比して 20~50mg/dl の増加に過ぎなかった。また、前値や経口摂餌群の採血が給餌前の空腹状況下であったことに対し、T P N 処置時は常に栄養が供給されていたことを鑑みれば、何ら生理的に問題ない変動内の値と判断された。

血清コレステロール、リン脂質及び L D L リポ蛋白の増加については、脂肪乳剤を過剰投与した際の影響であり、脂肪乳剤中の乳化剤として用いたリン脂質は様々な組織中の遊離コレステロールを引き込み、リポ蛋白 X 様物が生成・蓄積したことによると推察された<sup>1,2)</sup>。しかし、顕著な変化ではなく、休薬によって速やかに消失する可逆的なものであることも報告されている<sup>1,2)</sup>。

血清脂肪酸分析では、パルミチン酸比及びオレイン酸比に上昇ならびにステアリン酸比の低下などがみられ、必須脂肪酸についてもリノール酸比の低下が L 液投与期間後にのみに、 $\alpha$ -リノレン酸比の増加が投与期間を通じて認められた。これらの変動については、投与された脂肪酸の組成（パルミチン酸 12%、ステアリン酸 4%、オレイン酸 24%、リノール酸 53%及びリノレン酸 7%）に由来したものと考えられ、摂食時に比べて極端な変動は示しておらず、必須脂肪酸は不足することなく、十分量が供給されていたと考えられた。

なお、脂質の利用や処理状況を反映する血清中の遊離脂肪酸やケトン体に変動は認められず、血清トリグリセライドも生理的な変動内の定常状態にあったことから、投与された主成分の脂肪の分解・異化は良好であったと推察された。さらに、肝臓中の脂質量に変化は認められなかったことから、GA-1080 群投与による脂肪負荷が生体の脂質代謝に対して重篤な影響を及ぼすことはないと考えられた。また、上述の変動が認められた各脂質パラメータは、いずれも H 液投与期間中はほぼ定常状態にあり、投与の長期化によって増悪する可能性はほとんどないことが推測された。

一方、脂肪無配合の対照輸液群については、GA-1080 とは対照的に血清コレステロール及びリン脂質は投与を経るごとに顕著な減少が認められた。さらに、血清脂肪酸分析では  $\omega$  3 系及び  $\omega$  6 系の必須脂肪酸比（リノール酸及び  $\alpha$ -リノレン酸）が著しく低下し、投与 14 日以降には必須脂肪酸欠乏状態時にみられる  $\omega$  9 系のエイコサトリエン酸の出現がみられた。また、肝臓中の脂質変動として、リン脂質の顕著な減少とともにトリグリセライドの増加が認められたことから、脂肪肝へ移行する可能性が窺われた。肝臓中のトリグリセライドの蓄積については、リン脂質の供給不足及び必須脂肪酸を必要とする正常リン脂質の生成阻害がリポ蛋白の合成低下を招き、糖質に傾いたエネルギー供給によって産生が亢進したトリグリセライドの輸送が阻害されたことによると推察された。

さらに、対照輸液群では血清 G P T 及び A L P 活性の上昇が認められ、G O T 活性が上昇する例もみられた。これらの酵素活性値は肝臓中トリグリセライド量とよく相関しており、肝臓中の脂肪蓄積や脂肪肝への移行を警告するとともに、変性・壊死などの重篤な障害性を伴わないまでも細胞レベルでの機能異常を示す毒性学的指標と解釈された。

以上の脂質に関連した検索結果より、無脂肪の T P N では必須脂肪酸の欠乏及びそれに伴う脂質の合成・代謝異常、さらに脂肪肝を惹起する可能性も窺われ、T P N 施行時の脂肪供給は必要不可欠であることが示唆された。

なお、脂質以外の血液学的検査、血液生化学的検査及び肝臓生化学的検査項目については、対照輸液を含め特記すべき毒性変化は認められず、蛋白、グルコース、電解質などの栄養状態並びにその代謝状況を示す各パラメータについても何ら異常はみられなかった。

血清アミノ酸分析で認められた諸変化は、いずれも両輸液の配合組成に由来した変動または差異であり、生体中の極端なアミノ酸インバランスや代謝異常、さらにはそれに伴う障害あるいは疾患への移行が窺われる影響はみられなかった。

尿検査で対照輸液群も含めみられた諸変化は、いずれも経口摂食とは異なる水分・栄養供給に基づいたものであった。また、両輸液群ともに尿量、窒素及び各電解質などの排泄量は投与期間中ほぼ一定であり、無機リン排泄が対照輸液群に比べ多い傾向を示した以外は群間に差異は認められなかった。GA-1080 群中の無機リン配合量は対照輸液とほぼ等しいが、乳剤（卵黄リン脂質）の代謝された一部が排泄されたことが推測された<sup>5,6)</sup>。

また、水出納、窒素出納及び電解質出納については、対照輸液群と同様に投与期間を通じて正の出納値が認められた。累積窒素出納において GA-1080

群は対照輸液群と比較して高値を示したことより、本剤の窒素利用における優位性が示唆された。この GA-1080 群の窒素利用率の向上は、本試験においては脂肪の配合及び B C A A 配合比率によることが推察された。

血圧及び心電図所見からは投薬に起因したとみられる循環機能面の異常を示唆する影響は認められなかった。病理学的検査では、カテーテル留置に伴う実験手技的影響及び非特異的と判断される病変がみられたものの、投薬に起因すると考えられる器質変化は認められなかった。

病理学的検査では、カテーテル留置に伴う実験手技的影響及び非特異的と判断される病変がみられたものの、投薬に起因すると考えられる器質変化は認められなかった。

#### (4) 小活

正常ビーグル犬を用いて、新規高カロリー輸液製剤である GA-1080 を臨床用法に準じて 28 日間 T P N 投与し、経口摂食及び無脂肪の市販高カロリー輸液を対照として毒性学的及び栄養学的検討を行った。

その結果、毒性学的観点においては、

1. 臨床観察及び生理学的検査については、T P N 処置期間を通じて特記すべき異常・変化は認められなかった。
2. 臨床検査では、血清コレステロール及びリン脂質の増加がみられた以外は血液検査及び尿検査に変化は認められなかった。
3. 病理学的検査では投薬に起因すると考えられる病変は認められなかった。
4. 一方、対照輸液では必須脂肪酸の欠乏に起因すると考えられる血清コレステロール及びリン脂質の減少、G P T 及び A L P 活性の上昇、肝臓中のリン脂質含量の減少及びトリグリセライドの増加が認められ、脂肪肝へ移行する可能性が示唆された他、尿中にグルコース排泄のみられる例があった。

栄養学的観点においては、

5. 外観的な栄養状態は良好であり、順調な体重推移を示した。
6. 血清総蛋白及びグルコース、さらには肝臓中蛋白及びグリコーゲン量に変化は認められなかった。
7. 血清トリグリセライド及び遊離脂肪酸、さらには肝臓中の脂質含量に変化はなく、投与された脂肪は有効に代謝利用されたことが示唆された。また、必須脂肪酸の欠乏は認められず、その供給は十分であった。
8. 血漿アミノ酸分析では、配合組成に基づく必須アミノ酸比の上昇などがみられたが、アミノ酸代謝異常を示唆する変化は認められなかった。

9. 累積窒素出納では、対照輸液群に比べて高い窒素利用が認められ、蛋白節約効果が示唆された。

以上より、GA-1080 は臨床用法に準じて 28 日間 T P N 投与した正常イヌに対して特異的な毒性発現をほとんど惹起することはなく、栄養学的にも脂肪配合に伴う蛋白節約効果、必須脂肪酸の補給効果、さらには肝臓の脂肪蓄積の抑制などの有効性が認められ、T P N 用総合輸液として有用性の高い製剤であると考えられた。



## 総 括

ブドウ糖、アミノ酸に加えて脂肪も新たに配合した新規の高カロリー輸液製剤を開発するにあたり、製剤への脂肪の配合比率を決定するために、臨床上の代表的な病態として、(1)糖尿病罹患状態で、かつ侵襲に対する内分泌反応で「術後糖尿病状態 (Surgical diabetes)」にある手術侵襲後早期、(2)種々の生理的機能やエネルギー代謝の変化がみられる老齢でかつ手術侵襲後の状態、(3)肝機能低下を呈している肝切除術後状態、及び(4)重篤な消化管疾患手術例としての小腸大量切除術後状態を選択し、これらの病態を示す各モデル動物(ラットないしイヌ)を用いて、脂肪の蛋白節約効果、脂肪肝発現防止効果、必須脂肪酸補給効果などを指標として、高カロリー輸液施行時の脂肪の至適配合比率について検討した。

その結果、

1. 耐糖能がかなり低下している糖尿病罹患状態かつ手術侵襲後早期において、脂肪配合高カロリー輸液投与は脂肪無配合高カロリー輸液と比較して、脂肪配合比率 20%で体重の有意な減少抑制、窒素出納の有意な改善が確認され、ブドウ糖が十分利用できない状態における脂肪の有用性が認められた。
2. 種々の生理機能が低下している老齢状態において、脂肪配合高カロリー輸液投与は血清蛋白や肝臓蛋白の上昇より若齢状態と同じく蛋白節約作用を示した。また、脂肪無配合高カロリー輸液投与では肝臓へのトリグリセライド蓄積が生じ、高血糖や肝・腎機能異常を誘発する可能性が示唆された。  
特に脂肪無配合輸液における脂肪肝については、ブドウ糖過剰状態における高インスリン血症に基づく脂肪合成亢進が重要な因子になっているものと考えられ、適切な量の脂肪の併用は血中インスリン値を低下させ脂肪肝を防止する可能性がある。
3. 肝機能低下を呈している肝切除術後状態への脂肪配合高カロリー輸液投与は、脂肪無配合高カロリー輸液と比較して肝臓蛋白含量、肝再生率の点で良好であり、脂肪配合の有用性が認められた。また、脂肪配合比率 20%で脂肪肝防止効果が認められた。
4. 重篤な消化管疾患手術例としての小腸大量切除術後状態において、2週間の脂肪配合高カロリー輸液投与は肝臓蛋白は脂肪配合比率 20%以上の投与群で高く脂肪の蛋白節約効果が認められた。また、血清総脂質の脂肪酸組成に変化はなく、脂肪無配合高カロリー輸液でみられた必須脂肪酸リノール酸の低下や必須脂肪酸欠乏時に認められるエイコサトリエン酸は認められなかった。

なお、以上の何れの状態においても高カロリー輸液として投与された脂肪

は血清トリグリセライド濃度からみて、十分水解利用されていたと推定された。

また、脂肪乳剤の過剰投与の一つの指標と言われている血清リン脂質及び総コレステロールは、脂肪配合高カロリー輸液投与で上昇し、脂肪配合比率 40%で特に高値を示したので、40%ではやや過剰気味であると判断せざるを得ない。

なお、これらの現象は脂肪乳剤の乳化剤として用いられている卵黄レシチン(リン脂質)が血中で様々な生体組織からコレステロールを引き込みリポ蛋白 X を形成すると考えられ、動脈硬化の原因として重要視されているマクロファージの Scavenger receptor (アセチル LDL レセプター) に結合するものはほとんどないので、必ずしも生体にとって不利とばかりは言えないものと考えられる。しかしながら、リポ蛋白 X の異化過程は現時点では未解明であり、この解明も通して脂肪乳剤投与時における高脂血症の臨床的意義を明らかにする必要がある。

以上より、脂肪配合高カロリー輸液施行時の脂肪の配合は脂肪無配合と比較して有用であると考えられる。また、その配合比率は総合的にみて投与総熱量の約 20%であろうと判断される。

また、以上の結果を踏まえて開発した新規脂肪配合高カロリー輸液を 4 週間イヌに T P N 投与した。

その結果、各種モデル動物で認められた脂肪配合に伴う蛋白節約効果、必須脂肪酸の補給効果並びに肝臓の脂肪蓄積抑制効果などが確認され、脂肪配合比率 20%は妥当であると判断された。

## 謝 辞

本論文をまとめるにあたり、終始暖かい御指導を賜りました京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻 栄養化学分野 伏木亨教授に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究の貴重な機会を与えていただき、御指導と御鞭撻を賜りました吉富製薬株式会社常務取締役研究本部長横山和正博士、取締役血漿分画事業本部鍵谷昌男本部長、開発本部副本部長渡辺正弘博士に厚く御礼申し上げます。

さらに、本研究の遂行にあたり御助言と激励を賜りました、大阪研究所所長中村憲史博士、九州研究所今川昂副所長、開発本部臨床開発第2部長岩井正和博士、大阪研究所創薬研究部長上田泰生博士、同生物医薬研究部津田良夫部長、九州研究所薬理研究部花田秀一部長に心より御礼申し上げます。

また、本研究を共に遂行し苦勞を分かち合った大阪研究所薬理研究部坂部真一研究員、同禿英樹研究員、創薬研究部籠田成靖研究員、血漿蛋白研究所浅原尚美研究員及び平田充氏に深謝申し上げます。特に坂部真一研究員には終始多大な御協力と御助言をいただきましたことを申し添えます。

なお、本研究の遂行には以下の方々の多大なる御協力を賜りました。厚く御礼申し上げます。九州研究所製剤研究部棟近公司主任研究員、同井上忠昭主任研究員、同名和義仁研究員、同小平英人研究員、大阪研究所創薬評価研究部村島良一郎主任研究員、同十亀祥久研究員、同木戸貴絵研究員、福岡安全性研究所池田陽一主任研究員。

その他、各試験の実施に当たりお世話いただいた多くの方々に厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) Dudrick, S. J., Wilmore, D. W. and Vars, H. M.: Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients.  
Surg. Forum., 18, 356-357, 1967.
- 2) Schuberth, O., Wretling, A.: Intravenous infusion of fat emulsions, phosphatides and emulsifying agents.  
Acta Chir. Scand., Suppl., 278, 3- , 1961.
- 3) 松尾隆夫、岩塚寿：糖尿病のモデル  
ファルマシアレビュー, 13, 81-91, 1984.
- 4) 豊田隆謙、工藤幹彦、菊池宏明、後藤由夫：ストレプトゾトシン糖尿病ラットのインスリン分泌一瞬還流実験による検討  
糖尿病, 16, 308-313, 1973.
- 5) Steiger, E., Vars, H. M., Dudrick, S. J.: A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats.  
Arch. Surg., 104, 330-332, 1972.
- 6) 瀬戸律治：外科的侵襲に伴う窒素代謝の変動に関する臨床的実験的研究（重窒素標識アミノ酸をトレーサーとして）  
日本外科学会誌, 66, 762-792, 1965.
- 7) 佐能量雄：高カロリー輸液における術後エネルギー源の実験的研究  
外科と代謝・栄養, 20, 96-111, 1986.
- 8) 北爪博文、岡田正、上池渉、宗田滋夫、池田義和、長谷川順吉、川島康生、北村和寛：ラットに対する無拘束下静脈栄養法の検討  
外科と代謝・栄養, 15, 158-159, 1981.
- 9) 持田宏美、菊池武夫、田中兵太郎、藤井祐二、佐藤誠：T P N施行時のブドウ糖電解質液とアミノ酸輸液の至適配合比の検討  
薬理と治療, 19, 433-442, 1991.
- 10) Schnatz, J. D. and Williams, R. H.: The effect of acute insulin deficiency in the rat on adipose tissue lipolytic activity and plasma lipids.  
Diabetes, 12, 174-178, 1963.
- 11) 蛇口達造、加藤哲夫、畑沢千秋、小山研二：間歇的高カロリー輸液における脂肪の役割  
小児外科, 21, 1333-1339, 1989.
- 12) 真田正雄、田代亜彦、真島吉也、山森秀夫、奥井勝二：脂肪乳剤 Intralipid 併用高カロリー輸液における脂質代謝



- 外科と代謝・栄養, 23, 91-102, 1989.
- 13) 入山圭二、登内仁、西脇寛、鈴木宏志、Carpentier, Y.A.: 人工脂肪粒子とリポ蛋白間におけるアポリポ蛋白の移動  
外科と代謝・栄養, 22, 69-74, 1988.
- 14) 柏崎修: 栄養状態の評価法と栄養療法  
医学のあゆみ, 168, 342-347, 1994.
- 15) 及川弘、安達次朗編: 生理学的性状, 実験動物の生物学的特性データ (田嶋嘉雄監修), 1-40 (1989) ソフトサイエンス社
- 16) 西部忠幸: ラットの加齢に伴う変化の病理学的研究  
奈良医科大学雑誌, 27, 1-26, 1976.
- 17) 宇佐美真、大柳治正、笠原宏、萩野充利、安田一郎、古池幸司、孫凱、斎藤洋一: 侵襲下高齢ラットの水電解質代謝に及ぼす高カロリー輸液の効果  
外科と代謝・栄養, 25, 158-166, 1991.
- 18) 宇佐美真、大柳治正、笠原宏、斎藤洋一: 加齢時手術侵襲下における高カロリー輸液の代謝への影響に関する実験的検討  
日本外科学会雑誌, 93, 345-351, 1992.
- 19) Wannemacher, R.W., Kaminski, M.W., Neufeld, H.A., Dinterman, R.E., Bostian, K.A. and Hadick, C.L.: Protein-sparing therapy during pneumococcal infection in rhesus monkeys.  
J. Parent. Ent. Nutr., 2, 507-518, 1978.
- 20) 丹正勝久、朱永真、島敦之、岩瀬正明、富田涼一、天野定雄、黒須康彦、森田建: 消化器外科侵襲時の代謝動態に及ぼす脂肪乳剤投与の影響 (間接熱量測定による検討)  
Jpn. J. Parent. Ent. Nutr., 13, 797-804, 1991.
- 21) 猪口寛: 術前脂肪投与の有用性に関する検討—高グルコース投与群と高脂肪投与群の比較検討  
外科と代謝・栄養, 28, 29-42, 1994.
- 22) Hall, R. I., Grant, J. P., Ross, L. H., Coleman, R. A., Bozovic, M. G. and Quarfordt, S. H.: Pathogenesis of hepatic steatosis in the parenterally fed rat.  
J. Clin. Invest., 74, 1658-1668, 1984.
- 23) 小関萬里、池田義和: 高カロリー輸液に伴う脂肪肝をめぐって  
医学のあゆみ, 149, 420-423, 1989.
- 24) 石川治: 高カロリー輸液における脂肪の配合比の研究—脂肪の燃焼率からみたエネルギー代謝の検討  
岡山医誌, 102, 961-972, 1990.

- 25) 保木昌徳、高木洋治、岡田正: 脂肪肝の成因 (4) 経静脈栄養  
臨床化学, 28, 1427-1434, 1992.
- 26) 安倍己紀男、田代重彦、真島吉也、山森秀夫、堀部和夫、西沢正彦、真田正雄、奥井勝二、河野幹彦、白井厚治、斎藤康、吉田尚: 10%脂肪乳剤大量投与時に出現するリポ蛋白 X (LPX) の生成と異化  
日本静脈・経腸栄養研究会誌, 5, 244-247, 1990.
- 27) Brown, M. S., Konaven, P. T. and Goldstein, J. L.: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors  
Science, 212, 628-635, 1981.
- 28) Brown, M. S. and Goldstein, J. L.: Lipoprotein metabolism in the macrophage; Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis  
Ann. Review Biochem., 52, 223-261, 1983.
- 29) 入山圭二: 高齢者の脂質代謝の特徴と管理  
Jpn. J. Parent. Ent. Nutr., 13, 935-938, 1991.
- 30) Higgins, G. M. and Anderson, R. M.: Experimental pathology of the liver.  
Arch. Pathol., 12, 186-202, 1931.
- 31) Fishback, F. C.: A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal.  
Arch. Pathol., 7, 955-977, 1929.
- 32) Nakatani, T., Ozawa, K., Asano, M., Ukikusa, M., Kamiyama, Y. and Tobe, T.: Differences in predominant energy substrate in relation to the resected hepatic mass in the phase immediately after hepatectomy.  
J. Lab. Clin. Med., 97, 887-898, 1981.
- 33) Holecek, M. and Simek, J.: Different effects of glucose and Intralipid on the onset of liver regeneration in the early period after partial hepatectomy in the rat.  
Exp. Pathol., 33, 257-260, 1988.
- 34) Holecek, M. and Simek, J.: Effect of the infusion of glucose, Intralipid and Nutramin on the initiation of rat liver regeneration after partial hepatectomy.  
Physiol. Bohemoslov., 37, 467-473, 1988.
- 35) 宇佐美真、斎藤洋一、西松信一、大柳治正: 肝再生  
Jpn. J. Parent. Ent. Nutr., 15, 1299-1304, 1993.
- 36) 上田興太郎: ラット肝再生における過酸化脂質の研究  
日本外科学会誌, 82, 262-270, 1981.

- 37) Ngala Kenda, J.F., de Hemptinne, B. and Lambotte, L.: Role of metabolic overload in the initiation of DNA synthesis following partial hepatectomy in the rat  
Eur. Surg. Res., 16, 294-302, 1984.
- 38) Lai, H.S., Chen, W.J. and Chen, K.M.: Alterations of high-energy phosphate, serum energy substrate and their metabolites after partial hepatectomy in rats  
J. Formosan, Med. Assoc., 90, 621-625, 1991.
- 39) Svedberg, J., Bjorntorp, P., Smith, U. and Lonnroth, P.: Effect of free fatty acids on insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in hepatocytes isolated from lean and obese rats  
Diabetes, 41, 294-298, 1992.
- 40) Nakagawa, M., Hiramatsu, Y., Furubayashi, H., Mitsuyoshi, K., Yamamura, M., Hioki, K. and Yamamoto, M.: Comparison of effects of long-chain and medium-chain triglyceride emulsions during hepatic regeneration in rats  
Nutrition, 7, 23-27, 1991.
- 41) Li, S., Nussbaum, M.S., McFadden, D.W., Gapen, C.L., Dayal, R. and Fischer, J.E.: Addition of glucagon to total parenteral nutrition (TPN) prevents hepatic steatosis in rats  
Surgery, 104, 350-357, 1988.
- 42) Shulman, R.J., Fiorotto, M.L., Sheng, H.P., Finegold, M.J. and Garza, C.: Liver composition and histology in growing infant miniature pigs given different total parenteral nutrition fuel mixes  
J. Parent. Ent. Nutr., 11, 275-279, 1987.
- 43) Stein, T.A., Burns, G.P., Tropp, B.E. and Wise, L.: Hepatic fat accumulation during liver regeneration  
J. Surg. Res., 39, 338-343, 1985.
- 44) Tjiburg, L.B.M., Nyathi, C.B., Meijer, G.W. and Geelen, M.J.H.: Biosynthesis and secretion of triacylglycerol in rat liver after partial hepatectomy  
Biochem. J., 277, 723-728, 1991.
- 45) 大橋一雅、野村幸博、国土典宏、三條健昌、出月康夫、脊山洋右：ラット肝再生時の脂肪乳剤の代謝— $^{14}\text{C}$  標識トリパルミチンを用いての検討—  
外科と代謝・栄養, 27, 383-388, 1993.
- 46) 岡田正、金昌男、板倉丈夫、長谷川順吉、亀頭正樹、宗田滋夫、辻本雅一、池田義和、佐谷稔、曲直部孝夫：高カロリー輸液法  
日本臨床, 33, 1708-1717, 1975.
- 47) 保木昌徳、高木洋治、岡田正：成因別脂肪肝とその対策—経静脈栄養による脂肪肝—  
Jpn. J. Parent. Ent. Nutr., 16, 657-663, 1994.
- 48) 真島吉也：無脂肪高カロリー輸液と脂肪乳剤  
Jpn. J. Parent. Ent. Nutr., 2, 585-587, 1980.
- 49) 金昌雄：蛋白栄養指標としての尿中 3-メチルヒスチジン排泄に関する研究—健康人および高カロリー輸液施行患者における動態を中心として  
外科と代謝・栄養, 22, 57-68, 1988.
- 50) 小川正憲：高カロリー輸液時のリン体内移動に関する検討  
日本外科学会誌, 81, 449-461, 1980.